

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122679- -00005-0000

Fecha: 2014-08-06 16:15:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **12.122.679**
Asunto : Solicitud de Patente para: "**COMPOSICIONES DE PIRROLOQUINOLINIL-PIRROLIDIN-2,5-DIONA PURIFICADA Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LAS MISMAS**"
Solicitante : **ARQULE, INC.**
Fecha de solicitud : 23 de Julio de 2012

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **5471** notificado por fijación en lista el 13 de mayo de 2014.

2. Mediante oficio No. **5471** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del título, a la presencia de excepciones de patentabilidad, a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-74 en vista de los documentos **D1**: US20060223760, **D2**: Reviews, Papathoma, S. 56 (2004) 275-300, **D3**: EP0644176 y **D4**: International Journal of Pharmaceutical. Vol. 283, 117-125 (2004).

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 27 reivindicaciones.

Con el fin de atender a la objeción hecha por el señor examinador, se solicita el cambio de título de la presente solicitud de patente a: **“COMPOSICIONES DE PIRROLOQUINOLINIL-PIRROLIDIN-2,5-DIONA PURIFICADA Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LAS MISMAS”**. Por lo tanto, debe darse por superada la objeción respecto al título de la presente solicitud.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- En la reivindicación 1 se adicionó el pico de difracción de rayos X de polvo de magnitud 15.5. De la misma forma, en la reivindicación 4 se adicionó el pico de difracción de rayos X de polvo de magnitud 16.7.
- La reivindicación 73 del anterior pliego reivindicatorio ahora corresponde a la reivindicación 15 del nuevo pliego reivindicatorio.
- Se eliminaron las reivindicaciones 7-11, 20-23, 26, 28-30, 33, 35-51, 55, 57, 59, 61-72 y 74-78.

3.2 Presentación de una solicitud divisional

Adicionalmente, de conformidad con los lineamientos del artículo 36 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite dividir su solicitud, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitado, me permito presentar una (1) solicitud divisional con un pliego reivindicatorio conformado por 33 reivindicaciones cuyo

objeto es proteger la materia de las reivindicaciones 7-11, 20-23, 38-51, 64-72 y 74 del pliego original de la presente solicitud parental y que no han sido incluidas en el pliego reivindicatorio modificado presentado junto con la presente respuesta.

El nuevo capítulo descriptivo de la solicitud divisional tendría el siguiente título:

"(-)-TRANS-3-(5,6-DIHIDRO-4H-PIRROLO [3,2,1-IJ] QUINOLIN-1-IL)-4- (1H-INDOL-3-IL) PIRROLIDIN-2,5-DIONA QUIRALMENTE PURA, COMPOSICIONES QUE LA CONTIENEN Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LAS MISMAS".

3.3 Argumentos con respecto a la presencia de excepciones de patentabilidad

Las reivindicaciones 75-78 del anterior pliego reivindicatorio, las cuales fueron objetadas por el Señor Examinador por no ser patentables de acuerdo con el Artículo 20 D 486 literal (d), fueron eliminadas del pliego reivindicatorio.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Señor Examinador en cuanto a la materia objeto de excepciones de patentabilidad se ven superadas.

3.4 Argumentos con respecto a la falta claridad del Pliego Reivindicatorio

Las reivindicaciones 1-5 del anterior pliego reivindicatorio fueron objetadas por el Señor Examinador, quien afirma en el Oficio No. **5471**: "[...] *el término aproximadamente es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica [...]*". Es importante que el Señor Examinador note que para una persona versada en la materia es claro y entendible el alcance de las reivindicaciones 1 a 6 toda vez que la presente solicitud claramente describe las características estructurales de los polimorfos revelados a través de la caracterización comúnmente utilizada en la materia (a saber, DRXP). Por ejemplo, la presente solicitud proporciona distintos picos usando DRXP de los polimorfos revelados (ver, por ejemplo, las figuras 12-14 y los picos usando DRXP descritos en la página 2, último párrafo y página 3, primer párrafo de la descripción de la solicitud). Por lo tanto, una persona versada en la materia estaría en capacidad de reconocer que las reivindicaciones 1-6 cubren polimorfos que poseen características estructurales como las

reveladas en la presente solicitud (a saber, figuras 12-14 y picos usando DRXP descritos en la descripción). Además, es comúnmente entendible en la materia que los picos usando DRXP de un polimorfo pueden exhibir pequeñas variaciones “lote-a-lote” debido a diferencias en los tipos de equipos/instrumentos usados para la medición y también debido a fluctuaciones en ambas condiciones experimentales (por ejemplo, pureza y tamaño de grano de la muestra) y ajustes de la instrumentación (por ejemplo, longitudes de onda de rayos-X y precisión y sensibilidad del difractómetro) normalmente asociados con mediciones de DRXP. Debido a estas variaciones, es posible que los polimorfos revelados no contengan los picos usando DRXP en exactamente las mismas posiciones $^{\circ}2\theta$ reveladas en las reivindicaciones 1 a 6. En otras palabras, una persona versada en la materia fácilmente entendería que los polimorfos revelados en la presente solicitud pueden tener picos usando DRXP en “aproximadamente” las posiciones $^{\circ}2\theta$ reveladas en las reivindicaciones 1 a 6. Por otra parte, una persona versada en la materia puede fácilmente determinar si un polimorfo podría tener los picos usando DRXP revelados en las reivindicaciones 1 a 6 y, por lo tanto, podría determinar si dicho polimorfo podría estar cubierto por las reivindicaciones 1 a 6. Específicamente, variaciones menores en los picos de un polimorfo usando DRXP pueden ser fácilmente identificadas, por ejemplo, mediante la simple superposición de picos usando DRXP de dos o más muestras de un polimorfo. Más aún, una persona versada en la materia puede reducir tales variaciones con el conocimiento de las fuentes que pueden causar variaciones menores en los picos usando DRXP (tales como las enunciadas previamente) por medio de la calibración de los instrumentos, el ajuste de las condiciones experimentales, o las mediciones repetitivas usando el mismo instrumento. Esto es, una persona versada en la materia puede comprobar si un polimorfo se encontraría abarcado por el alcance de las reivindicaciones 1 a 6 a través de métodos rutinarios en la materia, y, por lo tanto, entendería fácilmente el alcance de las reivindicaciones 1 a 6. Basado en la anterior, una persona versada en la materia instruido con las enseñanzas fundamentales de la presente solicitud y con el conocimiento general de la materia, puede entender claramente el término “aproximadamente” y determinar el alcance de las reivindicaciones 1 a 6. Finalmente, las reivindicaciones 1 a 6 son claras y la objeción al respecto de darse por superada.

Con respecto a la objeción del Señor Examinador que versa: *"las reivindicaciones 1 a 6 no son claras porque reclaman un patrón de difracción de rayos X de polvo. Sin embargo, el único patrón de difracción específicos de rayos X para polimorfos es patrón de difracción en monocristal [...]"* mi representada desea respetuosamente poner en manifiesto su desacuerdo con respecto a dicha objeción toda vez que el método DRXP es un método válido para caracterizar y definir polimorfos acorde a como se encuentra revelado en la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho, específicamente en el numeral 3.4.4.1, que enuncia lo siguiente:

"Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

- 1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.*
- 2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP) medido entre $5^{\circ}, 2\theta$ hasta $90^{\circ}, 2\theta$.*
- 3. Las espectroscopías Raman e Infrarroja.*
- 4. La espectroscopía RMN- ^{13}C .*
- 5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC"*

Dado que el método empleado para definir los polimorfos de la presente invención es el mismo método 2 para definir polimorfos que divulga la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD", se solicita respetuosamente que se dé por superada dicha objeción.

Con respecto a la objeción del Señor Examinador que afirma: *"las reivindicaciones 9-11, 14-23, 37, 50-51, 62-63 y 70-71 no son claras porque el porcentaje de pureza y el porcentaje de impurezas son resultados a alcanzar [...]"* es pertinente que el Señor Examinador note que, en primer lugar, las reivindicaciones modificadas no incluyen la materia revelada en las reivindicaciones 9-11, 20-23, 37, 50, 51, 62, 63, 70 y 71 del anterior pliego reivindicatorio y, por lo tanto, debe darse por superada esta objeción

respecto a dichas reivindicaciones. Ahora bien, respecto a las objeciones a las reivindicaciones 14-19 del anterior pliego reivindicatorio (nuevas reivindicaciones 9 a 14), se llama la atención del Señor Examinador respecto a que dichas reivindicaciones contienen características técnicas esenciales que definen la composición reclamada correctamente y, como tal, debe darse por superada esta objeción.

Con respecto a la objeción del Señor Examinador relacionada con: “[...]Las reivindicaciones 24, 38, 52 y 64 no son claras porque en las etapas de aislamiento del enantiómero puro... no se define el reactivo quiral que permite la resolución de la mezcla obtenida [...]” es pertinente que el Señor Examinador note que, en primer lugar, las reivindicaciones modificadas no incluyen la materia revelada en las reivindicaciones 38 y 64 del anterior pliego reivindicatorio y, por lo tanto, debe darse por superada esta objeción respecto a dichas reivindicaciones. Ahora bien, concerniente a las reivindicaciones 24 (correspondiente a la nueva reivindicación 16) y 52 (correspondiente a la nueva reivindicación 22), una persona versada en la materia podría fácilmente reconocer que los métodos revelados en dichas reivindicaciones claramente permiten el aislamiento del enantiómero puro. Por ejemplo, una persona versada en la materia entendería que (1S,2S)-(+)-seudoefedrina es un agente quiral para producir el enantiómero puro. Por tal razón, las reivindicaciones 16 y 22 son claras y las objeciones formuladas al respecto deben darse por superadas.

Con respecto a la objeción formulada por el Señor Examinador que afirma: “las reivindicaciones 24 y 52 no son concisas porque repiten de manera innecesaria materia, de acuerdo con la siguiente tabla [...]” es pertinente que el Señor Examinador note que los métodos revelados en la nueva reivindicación 16 (a saber, la reivindicación 24 del anterior pliego reivindicatorio) y la nueva reivindicación 22 (a saber, la reivindicación 52 del anterior pliego reivindicatorio) son completamente diferentes toda vez que el método recitado en la reivindicación modificada 22 involucra la formación de una lechada producida a partir de la inclusión de un alcohol y el enfriamiento y aislamiento del compuesto activo, tal como se muestra a continuación:

- a. *mezclar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,2,1-ij] quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona-(1S,2S)-(+)-seudoefedrina y un ácido;*
- b. *agregar un alcohol a la mezcla de (a) para formar una lechada;*
- c. *calentar y revolver la lechada formada en (b);*
- d. *enfriar y aislar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,2,1-ij] quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona;*
- e. *lavar la (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,2,1-ij] quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona aislada en el paso (d) con un primer solvente;"*

mientras que el método divulgado en la reivindicación modificada 16 no revela la formación de una lechada ni el enfriamiento y aislamiento del compuesto activo (omite los pasos b, c y d del método 22), tal como se evidencia a continuación:

- a. *mezclar (±)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,2,1-ij] quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona con (1S,2S)-(+)-seudoefedrina en un primer solvente para formar (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,2,1-ij] quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona-(1S,2S)-(+)-seudoefedrina sólida;*
- b. *lavar la (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,2,1-ij] quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona-(1S,2S)-(+)-seudoefedrina sólida formada en el paso (a) con una mezcla acuosa del primer solvente;"*

Tal como se demostró, las nuevas reivindicaciones 16 y 22 no repiten la misma materia y, debido a esto, debe darse por superada dicha objeción.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.5 Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

***“Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

El Señor Examinador objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1-23 del anterior pliego reivindicatorio con base en las enseñanzas reveladas en D1 y en D2. En primer lugar, mi representada desea poner de presente que debido a que las reivindicaciones 7 a 11 y 20-23 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio, únicamente se va a referir al nivel inventivo que respecta a las reivindicaciones 1-6 y 12-19 del anterior pliego reivindicatorio (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 1-14). En particular, mi representada desea poner respetuosamente en manifiesto que, contrario a lo que afirma el Señor Examinador y tal como se demostrará a continuación, dichas reivindicaciones si poseen altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En primer lugar, las nuevas reivindicaciones 7-14 revelan una (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrol-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona-(1S,2S)-(+)-pseudoefedrina. Sin embargo, la objeción señalada por el Señor Examinador solamente hace referencia a la forma cristalina de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4H-pirrol-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona. En otras palabras, el Señor Examinador no muestra evidencia y ni siquiera una construcción argumentativa alguna que sustente la objeción de falta de nivel inventivo en torno a la materia de las nuevas reivindicaciones 7-14. En consecuencia, las nuevas reivindicaciones 7-14 son inventivas sobre D1 y D2.

Con respecto a las nuevas reivindicaciones 1 a 6, D1 y D2 no enseñan ni sugieren los polimorfos revelados en la presente solicitud. D1 se refiere a un gran número de compuestos derivados de pirroloquinolinil-pirrol-2,5-diona y a métodos para preparar dichos compuestos; y D2 es un artículo de una revista científica que a duras penas proporciona una revisión general de cristalización de alto rendimiento de sólidos farmacéuticos. Es del conocimiento general en el arte que un compuesto sólido pueda existir en una forma cristalina o amorfa, y que la optimización de las condiciones experimentales es necesaria para producir una forma cristalina de un compuesto sólido. Sin embargo, y contraria a la afirmación del Señor Examinador, D1 y D2 no enseñan que cualquiera de los compuestos descritos en D1 existiría en una forma cristalina, como opuesto a una forma amorfa; ni tampoco que D1 y D2 proporcionen alguna orientación sobre cómo preparar una forma cristalina de un compuesto descrito en D1. Aún más, D1 y

D2 no enseñan o sugieren de cualquier forma que una forma cristalina, mucho menos un polimorfo, del compuesto pudiera hacerse. Por lo tanto, D1 y D2 no enseñan o sugieren que el compuesto pudiera encontrarse en una forma cristalina, mucho menos en la forma polimórfica específica, tal como se revela en las nuevas reivindicaciones 1 a 6. Más importante aún, una persona versada en la materia que lee D1 y D2 no podría de ninguna forma alcanzar los polimorfos revelados en la presente solicitud con una expectativa razonable de éxito. Tal como se reconoce comúnmente en la materia, no sólo hay métodos poco fiables de predecir polimorfos y condiciones bajo las cuales estos pudieran ser producidos, sino que también los procesos para producir polimorfos generalmente fallan en generarlos de manera confiable y consistente. Con mayor razón, un experto en la materia estaría de acuerdo completamente en que la generación de polimorfos es afectada por muchas razones, incluyendo la temperatura, la elección de solventes, la adición de un cristal base y la formación de una lechada. Tal como se discutió previamente, D1 y D2 no enseñan ni un polimorfo, ni un método para preparar un polimorfo de ningún compuesto (por ejemplo, el compuesto del compuesto de la presente solicitud) en D1. En otras palabras, una persona versada en la materia, a partir de su revisión de los documentos D1 y D2, no podría esperar obtener razonablemente un polimorfo, mucho menos un polimorfo específico (a saber, los polimorfos revelados en la presente aplicación) del compuesto tratado en la presente invención.

Basado en los argumentos previamente expuestos, las nuevas reivindicaciones 1 a 14 y la nueva reivindicación 15, la cual depende a incorpora todas las limitaciones de las reivindicaciones 1 a 6, son inventivas sobre D1 y D2.

En el Oficio objeto del presente memorial, el Señor Examinador también objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 24 a 37 y 38 a 51 del anterior pliego reivindicatorio con base en las enseñanzas reveladas en D1 y en D3. Al respecto, mi representada desea poner de presente que debido a que las reivindicaciones 26, 28 a 30, 33 y 35 a 51 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio, únicamente se va a al nivel inventivo que respecta a las reivindicaciones 24, 25, 27, 31, 32 y 34 del anterior pliego reivindicatorio (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 16 a 21). En particular, mi representada desea poner respetuosamente en manifiesto que, contrario a lo que afirma

el Señor Examinador y tal como se demostrará a continuación, dichas reivindicaciones si poseen altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3.

D1 y D3 no enseñan ni sugieren el método revelado en las reivindicaciones nuevas 16-21. Como se discutió previamente, D1 no proporciona alguna orientación sobre cómo preparar una forma cristalina de un compuesto, mucho menos del compuesto del que trata la presente invención; y D3 a duras penas se refiere a un método para producir compuestos que son totalmente diferentes en estructura al compuesto del que trata la presente invención. En otras palabras, tanto D1 como D3 no enseñan ni sugieren algún método, mucho menos el método revelado, para preparar un polimorfo del compuesto del que trata la presente invención.

En otras palabras, una persona versada en la materia, a partir de su revisión de los documentos D1 y D3, no podría llegar razonablemente al método revelado. Como se discutió previamente, un experto en la materia estaría de acuerdo completamente en que la generación de polimorfos es afectada por muchas razones. Por tal razón, un método que es exitoso en producir un polimorfo de un compuesto particular no sería reaplicable para producir cualquier polimorfo de un compuesto cualquiera. Aunque D3 describe pseudoefedrina en la preparación de polimorfos de los compuestos descritos en dicho documento, nada en D1 ni D3 enseña ni sugiere (ni tampoco el Señor Examinador proporciona evidencia alguna) que la pseudoefedrina pueda ser usada exitosamente para producir cualquier polimorfo del compuesto del que trata la presente invención, mucho menos el polimorfo específico revelado en la presente solicitud. En adición a lo anterior, así se asumiera (solamente a modo de hipótesis) que una persona versada en la materia usaría pseudoefedrina para intentar producir un polimorfo del compuesto del que trata la presente invención, dicha persona no sería capaz de llegar a ningún paso particular del método revelado en la presente solicitud basado en las enseñanzas de D1 y D3. Con total certeza, una persona versada en la materia no hubiera podido lograr todos los pasos, en la combinación y orden particular, como se revela en el método en estudio. Por tal razón, una persona versada en la materia, con la sola revisión de los documentos D1 y D3, no podría llegar al método revelado con alta probabilidad de éxito.

CAVELIER

A B O G A D O S

Basado en los argumentos previamente expuestos, las nuevas reivindicaciones 16 a 21 son inventivas sobre D1 y D3.

En el Oficio objeto del presente memorial, el Señor Examinador también objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 64 a 74 del anterior pliego reivindicatorio con base en las enseñanzas reveladas en D1 y en D4. Al respecto, es importante aclararle al Señor Examinador que las reivindicaciones modificadas no contienen la materia revelada en dichas reivindicaciones. Por tal razón, las objeciones respecto a la patentabilidad de las mismas deben darse por superadas.

Por consiguiente, la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado.

Adicionalmente, vale la pena resaltar lo siguiente en relación con las solicitudes de patente de invención relacionadas con polimorfos:

En opinión de este Despacho, el mencionado invento carecía de nivel inventivo porque la forma cristalina reivindicada solo corresponde a una nuevo polimorfo de la molécula (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4Hpirrolo [3,2,1-ij] quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona, la cual es conocida en el estado de la técnica y otras formas cristalinas. Adicionalmente, señala que el fenómeno del polimorfismo es ampliamente conocido en las ciencias farmacéuticas y que el cristal en sí es debido a la propia naturaleza molecular del compuesto y su interacción con el medio al que está expuesto.

Sin embargo, la forma polimórfica reivindicada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivados a partir de las enseñanzas del estado de la técnica y que en segundo lugar, permiten la obtención de un nuevo polimorfo de (-)-trans-3-(5,6-dihidro-4Hpirrolo [3,2,1-ij] quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona alternativa, que presenta diferentes configuraciones de estado sólido (base libre) o formas salinas de metanosulfonato y pseudoefedrina con una pureza quiral mayor al 99%, que es bien

definido y perfectamente reproducible. De esta manera, el inventor tuvo que escoger y ensayar:

- El solvente, a partir de los posibles solventes seleccionados de:
 - o solventes polares,
 - o solventes orgánicos,
 - o solventes apolares,
 - o solventes hidrófilos y
 - o solventes hidrófobos
- La temperatura, a partir de diferentes temperaturas,
- El rápido enfriamiento de soluciones,
- La opción adicional de un segundo solvente,
- El agitado vigoroso
- El calentamiento,
- La sublimación,
- El cambio rápido en el pH

Por lo tanto, no es suficiente saber que la cristalización/polimorfismo es posible, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin.

El(los) arreglo(s) cristalino(s) específico(s) y el número de arreglos posibles de un polimorfo no son predecibles. Aun cuando la persona medianamente versada en la materia predijera que el polimorfo de cierta sustancia existe, no hay una enseñanza o sugerencia general en el arte que permita predecir cómo obtener un polimorfo particular. Cabe anotar que aún en nuestros días no existe un método específico para realizar dicha tarea y tampoco para identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo particular antes de ser identificado. Así entonces, a pesar de que existen documentos del estado de la técnica que se refieren de forma general al fenómeno del polimorfismo y un documento cercano que se refiera a la misma molécula de la presente

solicitud, es claro que SI se debe otorgar un derecho de exclusiva sobre una solicitud que se refiera a un polimorfo particular que presenta unas ventajas, efectos deseados, propiedades mejoradas y/o inesperadas, etc. que no presentaban previamente cristales distintos existentes de la misma molécula en el estado de la técnica y que solucionan un problema técnico existente.

4.8 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Estados Unidos bajo el documento US8552192.

4.9 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, el documento D3, el documento D4 o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 5471,

toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio de la solicitud parental conformado por 27 reivindicaciones
- Descripción, reivindicaciones (33) y figuras (1 – 17b) de una solicitud divisional
- Poder para la solicitud divisional
- Formulario para solicitud divisional.
- Recibo por \$464.000 por concepto de presentación de una solicitud divisional.
- Recibo por \$713.000 por concepto de 23 reivindicaciones adicionales a la décima reivindicación en la solicitud divisional.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

mem.
COLO-19500-0841-001-9
COLO-19500-0841-003-5
DVVDVV\ID-269781\WPC19500
No. M-2014-269781\DVV

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ARQULE, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☒ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	19 Presidential Way, Woburn 01801, Massachusetts, Estados Unidos de América	Woburn
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
<u>clientes@cavelier.com</u>	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
---	--	--------------------------------------

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
<u>cavelier@cavelier.com</u>	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 12.122.679
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Recibo No 14-0077377 Fecha 2014/07/23
Recibo No 14-0084936 Fecha 2014/08/06

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$464.000.

☒ Comprobante de pago por 23 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$713.000.

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

11/6/14
DVMSDC\ID-AF269810\WPC19500

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **12.122.679**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 5471 notificado por fijación en lista del 13 de mayo de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 23 de julio de 2012 y la prioridad que allí se reivindica el 23 de diciembre de 2009.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **12.122.679**

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un polimorfo de (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en aproximadamente 8.2, 10.8, 14.1 y 15.5 °2θ usando radiación Cu Kα.
2. El polimorfo de la reivindicación 1 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en aproximadamente 8.2, 10.8, 14.1, 15.5, 17.8, 19.9 y 25.6 °2θ usando radiación Cu Kα.
3. El polimorfo de la reivindicación 1 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en aproximadamente 8.2, 10.8, 14.1, 14.9, 15.5, 17.1, 17.8, 19.4, 19.9, 21.1, 21.9, 23.0, 25.6 y 28.4 °2θ usando radiación Cu Kα.
4. Un polimorfo de (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en aproximadamente 6.5, 9.9, 12.0 y 16.7 °2θ usando radiación Cu Kα.
5. El polimorfo de la reivindicación 4 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en aproximadamente 6.5, 9.9, 12.0, 16.7, 20.1 y 22.8 °2θ usando radiación Cu Kα.
6. El polimorfo de la reivindicación 4 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en aproximadamente 6.5, 9.9, 12.0, 13.2, 16.4, 16.7, 17.2, 20.1, 20.3, 20.8, 22.8, 23.7, 28.6 y 30.4 °2θ usando radiación Cu Kα.
7. Una (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona-(1*S*,2*S*)-(+)-pseudoefedrina.
8. Una composición que contiene (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona-(1*S*,2*S*)-(+)-pseudoefedrina.
9. La composición de la reivindicación 8 que contiene más de 90% de (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin- 2,5-

diona-(1S,2S)-(+)-seudoefedrina.

10. La composición de la reivindicación 9 que contiene más de 95% de (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin- 2,5-diona-(1S,2S) -(+)-seudoefedrina.

11. La composición de la reivindicación 10 que contiene más de 99% de (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin- 2,5-diona-(1S,2S)-(+)-seudoefedrina.

12. La composición de la reivindicación 8 que contiene menos de 1% de (+)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin- 2,5-diona seudoefedrina.

13. La composición de la reivindicación 12 que contiene menos de 0,5% de (+)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin- 2,5-diona seudoefedrina.

14. La composición de la reivindicación 13 que contiene menos de 0,1% de (+)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin- 2,5-diona seudoefedrina.

15. Una composición farmacéutica que contiene un polimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 4-6 y un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente.

16. Un método para preparar (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona, que incluye:

- a. mezclar ($\pm$)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*- indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona con (1S,2S)-(+)-seudoefedrina en un primer solvente para formar (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona-(1S,2S)-(+)-seudoefedrina sólida;
- b. lavar la (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona-(1S,2S)-(+)- seudoefedrina sólida formada en el paso (a) con una mezcla acuosa del primer solvente;
- c. hacer reaccionar la (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona-(1S,2S)-(+)-

seudoefedrina del paso (b) con un ácido en un solvente orgánico y aislar la capa orgánica de la solución resultante;

- d. lavar la capa orgánica del paso (c);
- e. agregar un segundo solvente a la capa orgánica;
- f. concentrar la capa orgánica hasta que la cantidad del segundo solvente en la solución es menos de 5%; y
- g. cristalizar de la capa orgánica en el paso (f) y secar la solución de (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona resultante bajo vacío, produciendo (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona.

17. El método de la reivindicación 16, en donde el citado primer solvente es un solvente no acuoso.

18. El método de la reivindicación 16, en donde el citado segundo solvente es un solvente no acuoso.

19. El método de la reivindicación 16, en donde el citado solvente orgánico en el paso (c) es metiltetrahidrofurano.

20. El método de la reivindicación 16, en donde la citada capa orgánica se lava con una solución salina en el paso (d).

21. El método de la reivindicación 16, que incluye además enjuagar el cristal de (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona después del paso (g).

22. Un método para preparar (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona, método que incluye:

- a. mezclar (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona-(1*S*,2*S*)-(+)-seudoefedrina y un ácido;
- b. agregar un alcohol a la mezcla de (a) para formar una lechada;
- c. calentar y revolver la lechada formada en (b);
- d. enfriar y aislar (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona;

- e. lavar la (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona aislada en el paso (d) con un primer solvente;
- f. disolver la (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona del paso (e) en un segundo solvente para formar una solución;
- g. agregar un tercer solvente a la solución en (f) y destilar la solución hasta que la cantidad del citado segundo solvente en la solución es menor que 5%;
- h. cristalizar la (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona de la solución en (g);
- i. opcionalmente, agregar un cuarto solvente para madurar los cristales de (h);
- j. aislar los cristales de (i) por filtración;
- k. lavar los cristales de (j) con una mezcla del tercer solvente y el cuarto solvente; y
- l. secar los cristales de (k) bajo vacío, produciendo así la (-)-*trans*-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il) pirrolidin-2,5-diona.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el citado alcohol es metanol, etanol, o una mezcla de los anteriores.

24. El método de la reivindicación 22, en donde el citado primer solvente es un solvente no acuoso.

25. El método de la reivindicación 22, en donde el citado segundo solvente es un solvente no acuoso.

26. El método de la reivindicación 22, en donde el citado tercer solvente es un solvente no acuoso.

27. El método de la reivindicación 22, en donde el citado cuarto solvente es un solvente acuoso.