

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME

E.

S.

D.



No. 06-076384- -00019-0000

Fecha: 2012-08-23 16:36:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 14

REF:

Expediente No. 06-076-384

TÍTULO SOLICITADO:

“PROCESO PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5AROMÁTICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA”

SOLICITANTE:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

APODERADO:

ÁLVARO CORREA ORDONEZ

TRÁMITE:

Remisión de información

**Pronunciamiento sobre el Recurso de Reposición
contra la Resolución 15528 de mayo 20 de 2012**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en nombre de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. - LAFRANCOL S.A.**, de manera respetuosa, e invocando la defensa del orden jurídico en materia de Propiedad Industrial, me permito remitir información fundamentada, orientada a demostrar que la Resolución 15528 de mayo 20 de 2012, mediante la cual se ha negado privilegio de patente de invención a la solicitud tramitada en el expediente 06-076-384, ha sido correctamente emitida por esa entidad, y debe, por ello, mantenerse incólume frente al recurso de reposición presentado por el solicitante el pasado 30/05/2012.

I. PETICIÓN

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 06-076-384, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000.

II. CONSIDERACIONES SOBRE LA LEGALIDAD DE LA RESOLUCIÓN RECURRIDA.

Antes de empezar a discutir sobre el incumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la solicitud en cuestión, me permito resaltar que la

Superintendencia de Industria y Comercio ha planteado a través de los respectivos exámenes de fondo y la Resolución de negación un gran número de valiosos argumentos que conllevan a la inequívoca negación del expediente 06-076-384, tal es el caso de lo divulgado en la patente americana US 6,596,746 "Cyclic protein tyrosine kinase inhibitors", donde efectivamente hemos podido comprobar que se revelan compuestos cíclicos como Dasatinib (ejemplo 455), solvatos, hidratos, sus composiciones y usos en el tratamiento de desórdenes asociados con tirosina cinasa; así mismo, se consultó lo descrito en la Farmacia Práctica Remington y sin lugar a duda, permite decir tal como lo hace este Despacho que, el polimorfismo y el estudio del mismo no es más que una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico ya que en los estudios de preformulación se debe tener en cuenta que una molécula puede presentarse en distintas formas cristalinas y que las mismas permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras.

Entonces, teniendo en cuenta estas dos anterioridades y el problema técnico a resolver (una forma cristalina más estable y menos higroscópica del monohidrato IV de Dasatinib), es necesario decir que, dicho problema se considera obvio tal y como lo demuestra la Superintendencia de Industria y Comercio en la página 6 de la Resolución 15528, veamos:

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia, porque la anterioridad D2 ya divulgaba que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras.

Igualmente, dicho documento menciona que el determinar dichas propiedades fisicoquímicas es una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de tales estudios, se investiga habitualmente: (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 325, pág. 2227). Una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl. 325, pág. 2227).

Por otra parte, es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en el documento D1 ya se divulga la capacidad del compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida de permanecer en forma de solvato, especialmente hidrato (Col. 7, líneas 1 a 7), se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en el documento D2 para reproducir los hidratos de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Fl. 326).

(...)

Frente al polimorfismo, esta Oficina reitera que es una característica de la mayoría de las sustancias sólidas. Al parecer todos los materiales orgánicos existen en varias formas polimorfas y el número de formas depende de la eficiencia que se les busque

(D2. Pág. 245). Además, es conocido que durante el proceso de cristalización algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado cristalino (sólido) y cuando se utiliza agua como solvente se pueden formar hidratos, tal como es el caso de la presente solicitud en donde la sal de hidrato del compuesto de fórmula IV ya se había sugerido en el documento D1 (Col. 7, líneas 1 a 7).

En consecuencia, la solicitud en cuestión carece de nivel inventivo si se combinan las enseñanzas presentadas en las dos anterioridades citadas ya que, el estudio del polimorfismo así como la naturaleza y características de sus formas, es una operación rutinaria y obligatoria en los estudios de preformulación farmacéuticos, además, como ya se conocía que el compuesto Dasatinib presentaba formas solvatadas e hidratadas, una persona medianamente versada en la materia tendría información y motivos suficientes para obtener un compuesto como el revelado que pudiera ofrecer características “mejoradas”.

Ahora bien, quisiéramos llamar la atención sobre algunos apartes en los que consideramos no hubo claridad suficiente a lo largo del trámite de la presente solicitud, veamos:

SOBRE LA INCORRECTA MODIFICACIÓN DE LAS REIVINDICACIONES POR PARTE DEL SOLICITANTE.

En primer lugar, debo exponer respetuosamente mi inconformidad sobre la aceptación repetida y errónea por parte de ese Despacho sobre el ámbito de las reivindicaciones divulgadas por el solicitante como respuesta a los múltiples requerimientos formulados por dicha Entidad.

Recordemos que el solicitante a través de 3 oportunidades (examen de forma del 15 de julio de 2008, respuesta al primer examen de fondo del 26 de noviembre de 2010 y respuesta al segundo examen de fondo del 1 de abril de 2011) modificó el capítulo reivindicatorio:

- Tal y como se había presentado inicialmente, se estaba pretendiendo proteger de forma evidente “un proceso” relacionado a una reacción química entre un compuesto de fórmula (II) con un reactivo halogenante seguido por un compuesto de tiourea de fórmula (III) para llegar al compuesto (I); más adelante, en una reivindicación independiente, se hace referencia al monohidrato cristalino de fórmula (IV) (polimorfo de Dasatinib) pero, no se encuentra ligado al proceso descrito;
- Posteriormente en el capítulo reivindicatorio aportado el 22/02/2011 por el solicitante, vemos que ya no se hace referencia a un proceso de reacción

entre compuestos, sino que se convierte en un pliego de reivindicaciones de "compuesto", al cual por solicitud de ese Despacho se le especifican sus picos de difracción, los cuales no debieron ser aceptados pues no se caracterizaron apropiadamente según los lineamientos que la propia Superintendencia de Industria y Comercio acostumbra a exigir ya que, como es bien sabido un polimorfo o una modificación cristalina debe caracterizarse en su capítulo reivindicatorio apropiadamente mediante su patrón de difracción de Rayos X en polvo, señalando por lo menos 20 picos (tal como se enseña también en la Farmacopea USP)¹, correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares según los índices de Miller, medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° , y como se observa en la presente solicitud, sólo se señalan 8 picos;

- Por último el solicitante objeta mediante Recurso que lo pretendido por él era un "compuesto" pero también era un "proceso de preparación", ésta vez no enfocado al proceso de reacción química y transformación de compuestos como inicialmente quiso mostrarlo, sino que se enfoca más bien un "procedimiento" ya que ahora sí menciona etapas que caracterizan a un procedimiento, tales como, calentar, disolver y cristalizar lo cual difiere por completo de lo pretendido inicialmente.

Desde nuestro punto de vista, no debieron ser admitidos dichos pliegos reivindicatorios dado que cualquier modificación que hubiese hecho el solicitante bajo tal ambigüedad, falta de precisión y concisión hubiese implicado una inaceptable ampliación de materia lo cual no es concebible según el Art. 34 que resalta que: *"El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial."*

Adicionalmente, teniendo en cuenta lo mencionado en el Art. 51: *"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, servirán para interpretarlas."* es un hecho que el alcance de la protección corresponde única y exclusivamente a las reivindicaciones presentadas inicialmente y lo que se pretendió en un principio, lejos de ser un procedimiento como tal, correspondía única y exclusivamente a "un compuesto" mal reivindicado como "proceso" y al cual se le incluían infinidad de sustituyentes denominados L,

Ar, R₂, R₃, R₄, R₅, m, etc. (entre otras cosas, ya revelados por la anterioridad presentada por el Señor Examinador) y que a pesar de haberse caracterizado erróneamente como “proceso”, sólo se refería a un compuesto polimorfo representado por 8 picos de difracción.

Por último, el solicitante pretende reivindicar no solamente el “compuesto” sino también un “procedimiento” de preparación tal y como lo expresa ante la Superintendencia de Industria y Comercio en su Recurso de Reposición, motivo por el cual debemos nuevamente resaltar que, dicho procedimiento es muy distinto al inicialmente revelado por la solicitud, y el mismo, es un procedimiento básico que ya estaba enseñado por la anterioridad que refiere el Señor Examinador y que no tiene datos que muestren alguna ventaja sorprendente más que supuestos que el solicitante especula de forma optimista pero sin soporte, al asegurar que es mejor porque es más eficiente y rápido.

Por lo tanto, como podemos evidenciar, la Superintendencia de Industria y Comercio ha otorgado en este caso al solicitante excesiva libertad para modificar e ir ajustando a los requerimientos del Despacho las reivindicaciones que pretende obtener, lo que supone de parte de aquél un abuso del derecho de modificación de la solicitud en curso que le confiere el artículo 34 de la Decisión 486.

Por tales razones, y sin perjuicio de que el proceso continúe su trámite, ruego se tengan en cuenta los argumentos aquí presentados para desestimar las apreciaciones del solicitante en términos de los beneficios de la reclamación, y corroborar la transparencia de la solicitud.

ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

Continuando con nuestro análisis, en el Recurso de Reposición presentado por el solicitante, más específicamente en el aparte de consideraciones se describe:

“... Su Despacho ha reconocido la novedad de la presente solicitud de patente...”

Me permito resaltar que, al no haberse presentado suficientes datos para poder caracterizar adecuadamente el compuesto mediante todos los picos de difracción que permiten una identificación plena y sin ambigüedad y al haber reconocido el mismo solicitante que el compuesto se hallaba en el documento US 6,596,746, ejemplo 455, éste no podía, bajo ningún aspecto, ser considerado un nuevo

compuesto por parte del Despacho.

La mencionada insuficiencia de datos demuestra que no había pruebas contundentes de que el compuesto que se está caracterizando no haya estado incluido dentro de los mismos compuestos hallados en la anterioridad, (el cual, estaba ejemplificado como uno de sus preferidos), ya que para caracterizar un polimorfo y poder asegurar que es absolutamente nuevo (e inventivo) se requieren entre otros, al menos 20 picos de haces difractados en DRXP.

Respetuosamente, se solicita a ese Despacho reconocer si es que se pasó por alto evaluar la novedad en el transcurso de todo el trámite de un compuesto que estaba ejemplificado de forma puntual en la descripción de dicha anterioridad en donde además se menciona que los solvatos de dichos compuestos son preferiblemente hidratos y que existía el solvato de forma cristalina con actividad terapéutica como inhibidor de la proteína cinasa y cuya preparación además se realiza tal como se indica allí mismo, mediante un procedimiento básico de cristalización.

De otro lado, el recurrente argumenta en favor del nivel inventivo de la presente solicitud colombiana en trámite que: *“... aunque el compuesto de la fórmula IV se revela como ejemplo 455 en el documento D1 (US 6,596,746) la presente solicitud representa la primera revelación de formas cristalinas de este compuesto. En particular, la solicitud en estudio se limitó al Monohidrato cristalino del compuesto de fórmula IV)...”*

Es necesario enfatizar que aunque la solicitud en estudio se haya “limitado” como lo indica el solicitante a sólo uno de los compuestos de la patente US 6,596,746, dicha limitación no le puede conferir automáticamente nivel inventivo a su solicitud ya que dicha patente revelaba explícitamente el compuesto que se pretende proteger en el ejemplo 455, por lo tanto no era nuevo, además, en dicha patente y como bien lo indica el Señor Examinador en la Resolución 15528, se mencionan sus solvatos, hidratos, formas cristalinas, actividad terapéutica como inhibidor de la proteína cinasa y formas de preparación disponibles. En ese orden de ideas, es demasiado arriesgado, además de falso afirmar que la presente solicitud colombiana en trámite representa la “primera” revelación de formas cristalinas del compuesto de fórmula IV como pretende hacerlo ver el solicitante, así mismo, el solicitante se contradice al decir que la solicitud se “limita” a un compuesto de la patente US 6,596,746 cuando incluso asegura que su solicitud es nueva pero se refiere a ese mismo compuesto y a sus formas cristalinas.

Continúa su argumentación así: ... basados en la enseñanza del documento D1, el problema a resolver es el proveer formas mejoradas del compuesto de fórmula IV que sean útiles en el tratamiento de enfermedades oncológicas. La presente invención soluciona éste problema al proveer la forma específica del monohidrato cristalino del compuesto de fórmula IV. El monohidrato cristalino de la reivindicación 1 de la presente invención posee ventajas significantes con respecto a la forma anhidra del arte previo, incluyendo la uniformidad en pureza, uniformidad en propiedades físicas y uniformidad en estabilidad. Esto conlleva a las ventajas del proceso incluyendo una mayor eficiencia en purificación y aislamiento. La forma del monohidrato cristalino es farmacéuticamente activo y adecuado para la administración a humanos.. La forma del monohidrato puede ser cristalizada directamente para dar una forma estable que no es higroscópica bajo condiciones normales de almacenamiento; por lo que no se convierte en otra forma al almacenarse, fabricarse, o al formularse bajo condiciones normales de procesamiento y almacenaje; y que es estable químicamente en un medicamento por encima de la vida útil estudiada.

La formación del monohidrato proporciona medios de purificación que proporciona consecuentemente las mismas características químicas, físicas y perfil de impureza. Esto conduce a los perfiles de absorción y biodisponibilidad constantes, esencial para su uso como una sustancia de medicamento. Además, el monohidrato existe solamente en una forma, sin polimorfos verdaderos conocidos. El empleo del monohidrato como una sustancia de medicamento también proporciona ventajas en el proceso de formulación. El compuesto cristalizado como el monohidrato proporciona densidad a granel y morfología de partícula constante...”

Para dar respuesta es necesario analizar como primera medida, que de acuerdo a lo indica el Señor Examinador “de acuerdo con la descripción, el solicitante no aporta información que evidencie una menor higroscopicidad”, entonces no es cierto que se haya resuelto el problema mediante formas “mejoradas” de los compuestos ya revelados por la patente US 6,596,746, ya que tales mejoras no han podido corroborarse por la insuficiencia en los datos aportados para que puedan ser veraces y creíbles.

Como lo mencionábamos, no hay datos que permitan demostrar que se llevó a cabo un verdadero estudio de estabilidad, ni tampoco cómo se comprobó que la

vida útil es uniforme y durante cuánto tiempo se logra mantener en buen estado un medicamento bajo las condiciones de la presente solicitud colombiana en trámite, así mismo, no se evidencia si realmente se llega a obtener una biodisponibilidad mejorada in vivo y/o in vitro, ni cómo poder verificar los perfiles de absorción, por tanto, el solicitante basa sus argumentaciones en supuestos derivados del hecho de que encuentra que su monohidrato cristalino no es higroscópico bajo condiciones normales, lo cual no es un efecto sorprendente sino que es una característica inherente del mismo, además, de ser un resultado de Calidad “a esperar” en un producto que cumplirá una función terapéutica.

Adicionalmente es necesario resaltar que para poder afirmar que un medicamento es estable y que puede llegar a tener una vida útil por encima de otro en comparación, deben realizarse rigurosos estudios en donde realmente se demuestre que más allá de una estabilidad obvia y previsible por un técnico medianamente conocedor de la materia y dada por las cualidades de Calidad o resultados “a esperar” en un compuesto, hay en verdad una estabilidad físico-coloideo-química-microbiológica que garantice que un producto que se preparará a escala industrial o a pequeña escala no sufrirá considerables descomposiciones con el uso de distintas materias auxiliares y con los cambios en las tecnologías de fabricación, considerando a la vez, aspectos farmacológicos y toxicológicos.

En consecuencia, no es viable ni real farmacéuticamente hablando, otorgar “en teoría” una ventaja de “mayor estabilidad” y “vida útil” a un compuesto solamente porque como sucede en el caso de la presente solicitud, es cristalizado directamente y no es higroscópico y porque no cambia sus propiedades químicas, físicas y de impurezas en el “mero” proceso de purificación.

Seguido a lo anterior, el recurrente menciona que: “...*tampoco existe ninguna indicación en absoluto de cómo tales formas podrían alcanzarse. Además, no hay nada en las enseñanzas del documento D1 que indique las ventajas anteriormente citadas de la forma del monohidrato cristalino. Por lo tanto, la reivindicación 1 es inventiva con relación al documento D1*”.

Ante la afirmación del recurrente y olvidando por un momento que ya vimos que el compuesto de la reivindicación 1 no es nuevo y que además lo pretendido inicialmente era un proceso y no un compuesto que tampoco tenía suficientes datos para demostrar su novedad, cabe recordar lo evidenciado por el Señor examinador en la patente US 6,596,746 en donde se revela que los solvatos de

los compuestos son preferiblemente hidratos (Col. 7, líneas 1 a 7) y que el ejemplo 455 puede ser preparado utilizando solventes y materiales que son comercialmente disponibles y fácilmente preparados por una persona versada en la materia (Co. 7, líneas 50 a 55), por consiguiente dicho documento ya revelaba los conocimientos de los cuales, pretende exclusividad la presente solicitud colombiana en trámite, de tal forma que no hay cabida a nivel inventivo ya que cualquier técnico medianamente versado en la materia sabe cuáles son las etapas básicas de preparación de un polimorfo, hidrato o solvato y que una mínima variación procedimental producirá otros compuestos, a razón de tantos compuestos como cambios se realicen en dicho procedimiento, y que además dicha variedad de compuestos tendrán cada uno diversa naturaleza y función.

En el Recurso el solicitante también afirma que *"...llevó a cabo varios experimentos para aislar una forma cristalina estable del compuesto de fórmula IV. Adicional al monohidrato cristalino, se encontraron 28 otras formas cristalinas, incluyendo un dihidrato. Sin embargo, se encontró que en la mayoría de estas formas no se proporcionó un perfil de estabilidad adecuada que sí posee el monohidrato cristalino. Algunas de las formas cristalinas estables adecuadas diferentes al monohidrato cristalino fueron consideradas inadecuadas debido a la no conveniencia del solvato para una aplicación farmacéutica..."*

Si tenemos en cuenta que es una postura habitual, concreta y firme con la cual la Superintendencia relaciona al documento técnico Farmacia de Remington como documento de soporte para desvirtuar el nivel inventivo de ciertos compuestos cristalinos y sus procesos de obtención tal como lo realiza el Señor Examinador en su oficio, éste tipo de procedimiento carecerá de todo indicio de nivel inventivo, es más, estando de acuerdo totalmente con lo que indica ese Despacho en su artículo 45, tendremos que reconocer que el hecho de determinar propiedades fisicoquímicas es una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para investigar de manera habitual y rutinaria: (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo (iv) solubilidades (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación.

Una persona medianamente versada en la materia, sabe que los polimorfos son el resultado de diferentes arreglos estructurales dentro de una misma sustancia, por lo tanto al conocer la publicación US 6,596,746 en donde claramente se divulgaba

el compuesto de fórmula IV y su capacidad de cristalizar, se vería motivado a utilizar métodos comercialmente conocidos para tratar de hallar variantes al compuesto útiles para uso industrial y terapéutico o incluso podría llegar a pensarse que se trata de los mismos compuestos ya conocidos en dicha patente, ya que debido a la falta de lecturas y a la insuficiencia de los datos no puede asegurarse que sean diferentes los unos de los otros.

Continúa argumentando el solicitante que *"...este tipo de transformación de estados sólidos no se considera en general que sean medios reproducibles de cristalización, y por lo tanto, la forma pura no se consideró como la forma final más deseable. Varios intentos sin éxito se hicieron para cristalizar directamente la forma pura desolvatada y en cada caso el patrón de difracción húmedo aislado de rayos X en polvo (del solvato) diferirá del patrón seco, indicando la presencia de un solvato débil"*.

Al respecto cabe aclarar que todos los intentos realizados a nivel de laboratorio para encontrar la forma más deseable de cualquier compuesto es una práctica habitual y rutinaria que cualquier experto medianamente versado en la materia debe conocer y que está naturalmente capacitado para realizar; hallar el compuesto más viable industrialmente, es además, algo que puede y debe saber deducir un experto como resultado de su bagaje y experticia, por lo cual lo realizado en la presente solicitud no es el resultado de un real estudio de estabilidad, tal y como lo hemos explicado ya anteriormente. Por lo tanto, el hecho de encontrar después de varios intentos que existe un solvato débil (que no es la forma final más deseable) y que además es un trabajo arduo de muchos intentos fallidos como normalmente sucede en estos casos, permite concluir que, lo revelado no es sorprendente ni le confiere a la solicitud nivel inventivo.

Dice además: *"...En general, la estructura cristalina fue considerada como estable si se observara el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo hecho en polvo seco o en una suspensión acuosa. Si los patrones de difracción de polvo no corresponden, luego la estructura cristalina ha cambiado cuando se somete a condiciones de secado/aislamiento y por lo tanto, la estructura cristalina particular no se consideró estable. Una forma cristalina estable se considera deseable ya que esta asegura una vida útil del producto más larga, lo que la traduce como adecuada para uso terapéutico"*.

Como se observa aquí, el solicitante realiza conjeturas para poder deducir cuál estructura es estable y cuál no y dichas conjeturas se derivan de manera evidente

de una lógica normal que cualquier persona que trabaje en este campo podría llegar a concluir, más no son el resultado inesperado de un largo y verdadero estudio de estabilidad dirigido a encontrar datos veraces que lleven a dichas conclusiones, adicionalmente, el hecho de leer patrones de difracción húmedos y secos se relaciona con métodos de caracterización que simplemente permiten ver las propiedades físicas y químicas inherentes en este caso al compuesto en estudio, más no una ventaja real y sorpresiva, que se pueda evidenciar como algo fuera del alcance de los conocimientos básicos. En consecuencia, el nivel inventivo que alega el solicitante se fundamenta en ventajas que no se pueden comprobar porque no se aportan los datos suficientes para hacerlo.

Continúa diciendo: *"...Tal como se informó anteriormente, mi representada contrató a una compañía especialista para identificar formas cristalinas estables del compuesto de fórmula IV. El tamizado llevado a cabo por la compañía consistió de más de 178 experimentos de cristalización. De estas 13 formas diferentes cristalinas se encontraron (identificados por difracción de rayos X en polvo). Sin embargo, este tamizado en inglés (screen) llevado a cabo por dicha compañía no identificó la forma de monohidrato cristalino.*

Es decir, es bastante difícil producir el monohidrato cristalino. No es adecuado preparar el monohidrato cristalino vía cristalización a partir de agua. La forma de monohidrato tiene solubilidad limitada en agua, excepto a un pH bajo. Sin embargo, a bajos pH, los grupos básicos en el compuesto de fórmula IV forman sales. Adicionalmente, el hecho de que el agua esté presente no significa que el monohidrato se formará. De hecho el monohidrato fue el primero producido inesperadamente cuando el compuesto de formula IV se calentó en N-metilpirrolidona para formar una solución saturada, seguido del enfriamiento y adición de agua la cual causa precipitación del monohidrato.

Lo anterior, es una clara evidencia que la obtención del monohidrato cristalino del compuesto de fórmula (IV) no corresponde a un trabajo de laboratorio rutinario sino que por el contrario es el resultado de una ardua investigación.

Frente a lo anterior y teniendo en cuenta como prueba el documento citado por la SIC: D1 US6,596,746 "Cyclic protein tyrosine kinase inhibitors" de 22 de Julio de 2003 que objeta el nivel inventivo de la solicitud, llamamos la atención a lo mencionado acertadamente por el despacho de la SIC cuando demuestra que: *"D1 divulga compuestos cíclicos, sus composiciones útiles para el tratamiento de desórdenes asociados con tirosina cinasa (abstract y ejemplo 455)".* Además, dice: *"...igualmente dicho documento menciona que el determinar dichas propiedades fisicoquímicas es una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de*

los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de tales estudios, se investiga habitualmente: (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 325, pág.2227). Una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl. 325, pág. 2227)". Concluye que: "...se aclara que los documentos D1 y D2 no sólo constituyen una invitación para la obtención de nuevas formas cristalinas para un ingrediente activo conocido, sino que también brindan información suficiente para derivar el monohidrato cristalino... (...)... la solicitud carece de nivel inventivo toda vez que se refiere a la obtención de un polimorfo mediante un procedimiento básico..."

Así las cosas, pueden ser muchos los experimentos e intentos de cristalización (más de 178 experimentos, según dice el solicitante), siempre serán considerados como práctica habitual y normal dentro del trabajo de laboratorio, por lo cual, los resultados obtenidos no dejan de ser obvios y esperables para una persona dedicada a la preformulación y para una persona medianamente versada en la materia, de la misma manera, cada variable que sea introducida en el proceso puede dar pie a otro compuesto bien sea adecuado o inadecuado, débil o estable; En consecuencia y en consonancia con la opinión del Señor Examinador, no hay cabida a nivel inventivo en la presente solicitud colombiana en trámite.

Continúa el recurrente diciendo: "...ésta ventaja técnica superior del monohidrato cristalino de fórmula IV se demuestra claramente en la copia de la declaración del investigador George Derbin, empleado de... (...) que anexamos en este escrito... (...) ... tal como se muestra en el Anexo 1, el monohidrato cristalino muestra un patrón de difracción de rayos -X en polvo idéntico para las formas en suspensión líquida y polvo aislado del compuesto. Sin embargo, tanto las formas de etanolato y metonolato dada en los Anexos 2 y 3 muestran un patrón de difracción de rayos X que difieren para la forma de suspensión líquida, indicando que cuando se forma una suspensión líquida, se forma un solvato cristalino diferente..."

Dichos documentos Anexos 1, 2 y 3 mencionados en la Resolución 15528, fueron tenidos en cuenta por el Señor Examinador a la hora de evaluar el nivel inventivo

de la solicitud (ver ítem 5), concluyendo tal y como lo hemos venido recalando en el presente oficio, que: *“... de acuerdo con el contenido de la descripción, el solicitante no aporta información que evidencie una menor higroscopicidad y mayor estabilidad, pues los anexos 1, 2 y 3 presentados por el solicitante a folios 380 a 382, no corresponden a datos comparativos que demuestren algún tipo de perfil de estabilidad superior al compuesto de monohidrato comparado con otras formas cristalinas, toda vez que corresponden a espectros de difracción de rayos X de los polimorfos de estructura cristalina y no permiten evaluar la estabilidad.*

Nos cuestionamos entonces lo siguiente: Si el solicitante dice que el monohidrato cristalino muestra un patrón de difracción idéntico para la forma en suspensión líquida y polvo del compuesto reivindicado, ¿acaso no sería fundamental que hubiesen como mínimo los 20 datos de picos que la Superintendencia de Industria y Comercio solicita en sus oficios sobre sales, polimorfos, cristales y similares para poder asegurar con absoluta certeza que en realidad el compuesto que se ha encontrado se trata de un compuesto diferente y que no se va a vulnerar un derecho ya adquirido por otro ente, al tratar de conseguir exclusividad sobre un compuesto que no es nuevo ni inventivo, cuando se hablan de formas etanolato y metanolato y cuando adicionalmente no hay reales estudios de estabilidad, biodisponibilidad in vivo y/o in vitro, porcentajes de eficacias comparativas entre procesos, etc.?

Continuando con el análisis, el recurrente argumenta con relación a la declaración del investigador, lo siguiente: *“...Tal como se indica en los datos de balance de humedad mencionados en el párrafo 16 de dicha declaración, una vez se lleva a cabo la deshidratación de la forma monohidrato, ocurre una re-hidratación estequiométrica completa a una humedad relativa de cerca de 5%. Sin embargo, el material no absorbe más agua en la red cristalina a humedades relativa por encima del 5%, lo que demuestra que el monohidrato a granel es muy estable tanto cinéticamente como termodinámicamente a las temperaturas y humedades investigadas. Los datos en la declaración y en los anexos adjuntos a dicha declaración, proporcionan evidencia de la estabilidad superior sorprendente...”*

Queremos resaltar nuevamente que para concluir que un compuesto posee una ventaja real en términos de estabilidad y vida útil sobre otro compuesto, no podemos basarnos simplemente en datos de humedad y por ende deducir que la biodisponibilidad es mejor y los efectos terapéuticos serán más duraderos.

Cuando hablamos del concepto de estabilidad de compuestos terapéuticamente

activos nos referimos tanto a la actividad de la sustancia como a su integridad funcional a lo largo del tiempo mediante datos que involucran una totalidad de estudios de preformulación que deben ser suficientes y comprobables estadísticamente (solubilidades, coeficientes de partición, efectos de pH, efectos de los solventes, coadyuvantes a utilizar en el producto final, temperaturas, humedades, tiempos, concentraciones, polimorfismo, contaminación microbiológica, etc.); lo cual no sucede con los datos presentados en la presente solicitud pues los datos que permiten caracterizar un compuesto en este caso un hidrato, no son suficientes para demostrar a cabalidad una “estabilidad superior sorprendente”.

Para terminar dice: “...aunque compartimos la opinión de su Despacho en cuanto a que el otorgamiento de una patente equivalente a la presente solicitud Colombiana por otras oficinas no obliga a su Despacho a actuar de la misma forma, no debe desatenderse el hecho de que la Oficina de patentes Peruana, que se rige por la misma Decisión 486 y la Oficina Europea de patentes hayan reconocido la novedad y el nivel inventivo de solicitudes equivalentes a la solicitud colombiana No. 06.076.384 con números de patente 5879 y No. 1711481 respectivamente. De hecho, la concesión de las solicitudes correspondientes en otros países del mundo, resulta de gran importancia...”

No puede ser visto como válido para otorgar exclusividad el argumento del solicitante cuando intenta vincular la concesión de la patente en Perú para que se tome la misma decisión en Colombia ya que cada país es responsable de sus propios exámenes de patentabilidad, además, se ha demostrado a lo largo de este documento y de la Resolución de Negación todos los argumentos que demuestran sin más que la solicitud en cuestión no merece reconocimiento de los requisitos de patentabilidad en especial, lo referente a Novedad y Nivel inventivo.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos en la Resolución de Negación 15528 de mayo 20 de 2012 y los presentados a lo largo del presente escrito, respetuosamente se solicita a ese Despacho ratificar la negación de la presente solicitud y se ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.