

CAVELIER

ABOGADO

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI:
CARRERA 4 No.
BOGOTÁ 8, COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-098062- -00008-0000

Fecha: 2010-07-07 15:54:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR4
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI 0
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06098062
Asunto : Solicitud de patente para: "Nueva forma
cristalina del ácido 8-ciano-1-ciclopropil-
7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-
6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-
quinolinocarboxílico"
Solicitante : BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
Fecha de solicitud: Septiembre 28 de 2006.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 2656 notificado por fijación en lista del 26 de Febrero de 2010. Mediante memorial radicado el 25 de mayo de 2010 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 2656 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente.

3.1 Reivindicaciones.

Su Despacho enuncia lo siguiente:

- "La reivindicación 4 se refiere a un procedimiento para el tratamiento de enfermedades bacterianas, lo cual no es patentable".
- "La reivindicación 3 indica el uso del compuesto de fórmula (II), lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable".

90
90

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 3 y 4 han sido eliminadas. De tal manera que, el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra constituido por 2 reivindicaciones y las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

4. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2 de la presente solicitud se ve afectado por la combinación de las enseñanzas de los documentos WO 97/31001 (D1) y Farmacia Practica Remington (D2).

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"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"

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo indica:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

La obligatoriedad de este Manual no reside en su fuerza normativa intrínseca sino en que el mismo es mencionado por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en reiterada jurisprudencia cuando interpreta estas normas de la Decisión 486 y por ende, cuando establece cómo debe adelantarse el estudio de nivel inventivo de una invención.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el carácter vinculante que tienen las interpretaciones prejudiciales del Tribunal para el Consejo de Estado y el hecho de que éste último revisa la legalidad de las decisiones adoptadas por su Despacho, consideramos que dicho Manual si resulta

91
91

relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente invención.

Así entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Asimismo, es importante resaltar que si bien el resultado y/o los medios reivindicados en la invención objeto de análisis pudieran ya haber sido conocidos (estado de la técnica), la invención no necesariamente carecerá de nivel inventivo.

En efecto, se pone de presente que si al momento de efectuar el examen de nivel inventivo de una invención cualquiera, los medios usados para la producción de dicho resultado son conocidos, este solo hecho no permitirá al examinador concluir que la invención carece de nivel inventivo y que por ende no puede ser objeto de patente de invención.

Precisamente esto resulta plenamente concordante con la posición reciente de esa misma Corporación, quien en sentencia del 28 de enero de 2010 en el Expediente No. 2004-00401, siendo Consejero ponente el Dr. Marco Antonio Velilla Moreno, señaló:

"[...] si el inventor para la creación en cuestión, extrajo elementos de anterioridades como componentes para su invento, no afectaría negativamente su altura inventiva, en la medida en que ésta se considere en su combinación y no en cada uno de los elementos extraídos para su estructura, tal como acertadamente lo analiza el Tribunal Andino en la interpretación solicitada e este proceso" -se refiere a la sentencia de interpretación prejudicial del Proceso 198-IP-2006 -

2)

Teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente

CAVELIER

ABOGADOS

! solicitud son inventivas frente a los documentos D1 y D2 citados por su Despacho. Veamos:

4.1 El problema planteado en la presente solicitud, es la necesidad de proporcionar una nueva forma cristalina del ácido 8-ciano-1-ciclopropil-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico termodinámicamente estable que presente ventajas con respecto a las formas cristalinas conocidas. Este problema es el que solucionó la presente invención toda vez que el trihidrato de pradofloxacin acá reivindicado presente los efectos deseados.

Ahora bien, de acuerdo con el Señor Examinador, debido a que D1 divulga el compuesto pradofloxacin y D2 enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico ya que la variedad de formas cristalinas y solvatos de un compuesto permiten ajustar propiedades como la solubilidad y estabilidad, el trihidrato de pradofloxacin reivindicado en la presente solicitud se deriva de manera obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de dichos documentos.

A este respecto, mi representada desea poner de presente que la solicitud se refiere a un solvato de la pradofloxacin (i.e. trihidrato). Sin embargo, el documento D1 no enseña ni sugiere que el trihidrato de pradofloxacin podría existir. En efecto, si bien es cierto que a partir del estado de la técnica se conoce que algunos compuestos tienen varias formas cristalinas, es importante resaltar que no se había divulgado con anterioridad a la presente solicitud si el compuesto pradofloxacin podía formar hidratos y mucho menos que el trihidrato de dicho compuesto resultaría en una forma cristalina estable.

2) 3) Incluso para los inventores de la presente solicitud, la obtención del trihidrato de pradofloxacin fue una gran sorpresa. Lo anterior por cuanto la pradofloxacin había sido manejada por años en medio acuoso mas sin embargo no se había encontrado dicho compuesto en su forma trihidratada. Al parecer el trihidrato no se forma fácilmente si no hay cristales semillas presentes; en ausencia de cristales semilla se cree que hay un obstáculo fuerte en la cinética que no permite la formación del trihidrato. Por esta razón el trihidrato de pradofloxacin fue desconocido durante mucho tiempo y no se pudo obtener con facilidad.

Sin embargo, una vez que el trihidrato de pradofloxacin fue obtenido en el laboratorio se observó que se encontraban cristales semillas presentes en el solvato. Este es un comportamiento único que incluso los especialistas en este campo consideran como extremadamente raro.

De otro lado, con respecto a que existen documentos que enseñan la obtención de otras formas cristalinas definidas de pradofloxacin (A,B, C y D), mi representada desea poner de presente que dichas formas cristalinas se obtuvieron a finales de los años 90, es decir, una década antes de obtener el trihidrato de pradofloxacin por

CAVELIER

ABOGADOS

primera vez. Esto muestra que, contrario a lo que afirma el Señor Examinador, la obtención del trihidrato de pradofloxacin no es una tarea elemental.

4) Adicionalmente, deseamos resaltar que inesperadamente el trihidrato de pradofloxacin presenta una solubilidad en agua que es 400 veces menor que la de la forma anhidra correspondiente. De tal manera que, cuando se trabaja con la forma anhidra de pradofloxacin en medios acuosos y, en particular en la preparaci3n de composiciones que contienen agua, siempre existe el riesgo de que la forma anhidra se convierte lentamente en el trihidrato y se precipite. Sin embargo, especialmente en las composiciones liquidas la precipitaci3n del ingrediente activo no es aceptable y por tanto, es apropiado utilizar el trihidrato de la pradofloxacin en lugar de la forma anhidra.

Asimismo, mi representada desea poner de presente que la solubilidad del trihidrato reivindicado aumenta en otros solventes de forma inesperada en comparaci3n con la forma anhidra de la pradofloxacin. Veamos:

Solubilidades (m/m)	Forma anhidra	Forma Trihidratada
Bencil alcohol	15.6%	26.6%
Glicerol	1%	10-20%
Solketal	3%	17.5%
Tetraglicol	< 1 %	8.4%

Las solubilidades se determinaron agitando un excesi de los respectivos disolventes por 3 d3as a temperatura ambiente. La concentraci3n de compuesto activo se determin3 en el l3quido sobrenadante por HPLC.

De lo anterior, es claro que una persona versada en la materia no se ver3a motivada a obtener un trihidrato de pradofloxacin a partir del estado del arte, toda vez que dicho solvente no se forma f3cilmente y es dif3cil de encontrar, tiene propiedades 3nicas que son imprevisibles pero que son revelantes en relaci3n con el hecho de que la pradofloxacin es un compuesto farmac3uticamente activo.

As3 entonces, debido a que el problema t3cnico planteado en la presente solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una nueva forma de la pradofloxacin, que presente ventajas con respecto a formas cristalinas conocidas toda vez que el trihidrato ac3 reivindicado es adecuado para ser empleada en composiciones farmac3uticas orales por las razones mencionadas anteriormente, D1 y D2 no pueden ser considerados anterioridades v3lidas al momento de evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud de patente.

De hecho, es importante resaltar que a pesar de a partir del estado del arte se conoce que algunos compuestos tienen varias formas cristalinas, es dif3cil imaginar obtener el trihidrato de pradofloxacin ac3 reivindicado y/o predecir las propiedades del mismo a partir de D1 y D2 donde no se menciona espec3ficamente dicho

94
94

solvato y/o se enseñan o sugieren las propiedades físicas y/o las ventajas que podría tener el mismo.

De tal manera que, debido a que los documentos D1 y D2 citados por si solos o combinados no divulgan específicamente el trihidrato de pradofloxaciná acá reivindicado y/o la forma de obtener el mismo (etapas y condiciones específicas), y además dicho solvente presenta solubilidades inesperadas en comparación con la forma anhidra de pradofloxaciná, la materia reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva, ya que tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes una composición tienen nivel inventivo cuando:

"- presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similarmente conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados".

4.2 En adición a lo anterior, es relevante poner de presente el fallo del Consejo de Estado proferido el 13 de agosto de 2009, en el cual se revisó la legalidad de una decisión tomada previamente por este Despacho sobre esta misma materia cambiando los criterios de patentabilidad previamente desarrollados al respecto por ese Despacho.

En efecto, el mencionado fallo fue proferido dentro del trámite de la acción de nulidad surtida ante ese Despacho contra las Resoluciones No.40909 de 30 de noviembre de 2001 y 059 de 14 de enero de 2003 mediante las cuales se negó por falta de nivel inventivo la patente solicitada para el invento denominado: **"FORMA III CRISTALINA DE SAL DE CALCIO DE ÁCIDO (R-(R*,R*)) -2-(4-FLUOROFENIL) -B, &-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL 4 ((FENILAMINO) CARBONIL) -1H-PIRROL-1-HEPTANÓICO, (2:1)".**

En opinión de este Despacho, el mencionado invento carecía de nivel inventivo porque la forma cristalina reivindicada solo corresponde a una nueva presentación a nivel tridimensional de la molécula atorvastatina, la cual es conocida en el estado de la técnica. Adicionalmente, señala que el fenómeno del poliformismo 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 esta expuesto.

Sin embargo, una vez surtida la etapa probatoria dentro del trámite de la acción de nulidad, el Consejo de Estado resolvió que la patente de invención cuestionada cumple con los requisitos de patentabilidad, por cuanto la materia reivindicada en dicha solicitud es patentable y demuestra un avance significativo sobre el estado de la técnica.

De esta forma, el Consejo de Estado realiza un cambio sustancial en su jurisprudencia al reconocer la patentabilidad de las formas

CAVELIER

ABOGADOS

95
95

cristalinas en cuanto las mismas cumplen con las siguientes características:

- Son nuevas por considerarse "...como una nueva composición de materia porque las condiciones dadas a las variables que intervienen en el proceso de cristalización primero son diferentes para generar un ambiente diferente al de las otras formas cristalinas de la atorvastatina lo cual lleva a las moléculas a ordenarse en forma diferente a las otras formas de atorvastatina".

- Son inventivas porque su obtención está determinada por la capacidad inventiva del investigador, gracias a que como consecuencia de su trabajo en el laboratorio, puede establecer las condiciones para su obtención, las cuales "...no son predecibles, ni son conocidas, ni se tienen en una forma preestablecida".

- Ofrecen ventajas fármaco-terapéuticas o biológicas respecto de las otras formas cristalinas conocidas del mismo compuesto.

- Su patentabilidad ha sido reconocida por Oficinas de Patentes de otros Países Miembros que aplican la misma legislación vigente en Colombia en materia de patentabilidad.

- No existe ninguna excepción de patentabilidad relacionada con las formas cristalinas.

- Así mismo el Consejo de Estado en su fallo del 13 de Agosto de 2009, ha considerado como prueba de la existencia de nivel inventivo para la forma III de atorvastatina que *"por ejemplo si se conocen dos formas cristalinas previamente de un compuesto con propiedades terapéuticas y quiero obtener una tercera forma cristalina como he mencionado anteriormente debo establecer unas condiciones de las variables para la obtención de esta nueva forma cristalina, en otras palabras las tres formas cristalinas a que me refiero han sido logradas con diferentes condiciones y las condiciones para la obtención de esta nueva forma cristalina deben ser consideradas como un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica con respeto a ese compuesto en particular"*¹.

Así entonces, revisando los criterios de fondo establecidos por el Consejo de estado para considerar que las formas cristalinas son patentables, encontramos que los mismos resultan aplicables en el presente caso por las siguientes razones:

La forma trihidratada de la pradofloxacina 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 los documentos D1 y D2 y que en segundo lugar, permiten la

¹ Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Consejero Ponente: Marco Antonio Velilla Moreno. Expediente No. 2003-00256, Actor Warner-Lambert Company, (2009).

CAVELIER

ABOGADOS

96
96

obtención de la forma trihidratada de la pradofloxacin, que es bien definida y perfectamente reproducible (ver descripción de la presente solicitud) y que especialmente tiene valiosas características en términos de estabilidad. 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 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 agitación vigoroso
- El calentamiento,
- La sublimación,
- El cambio rápido en el pH

Por lo tanto, no es suficiente saber que la cristalización 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. Aún 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/solvato 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/solvato particular antes de ser identificado. ✓

El problema a ser resuelto por la invención es proporcionar una nueva forma cristalina de la pradofloxacin, en una forma que sea suficientemente **estable** para permitir su facilidad de formulación.

Asimismo, me permito llamar la atención de ese Despacho sobre el testimonio del doctor JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ, experto en el área de la cristalografía y polimorfismo, y la declaración del Profesor Stephen Byrn, toda vez que ambos afirman que cuando una nueva forma cristalina hace posible "obtener formulaciones farmacéuticas que contengan dicha sustancia con características de estabilidad mejorada..."² la misma representa un avance significativo sobre el estado de la técnica.

² Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Consejero Ponente: Marco Antonio Velilla Moreno. Expediente No. 2003-00256, Actor Warner-Lambert Company, (2009).

CAVELIER

ABOGADOS

97
97

Lo anterior no quiere decir que el simple hecho de obtener un polimorfo represente un avance significativo sobre el estado de la técnica, sino que cuando una nueva forma cristalina ofrece ventajas y mejoras con respecto al estado del arte, por ejemplo en términos de estabilidad, el desarrollo de dicha nueva forma cristalina involucra una actividad inventiva.

De tal manera que, si bien pueden llegar eventualmente a existir formas polimórficas/solvatos de cualquier compuesto, esto no quiere decir que el desarrollo de uno en particular (con unas características favorables específicas) sea una tarea rutinaria. Por el contrario, es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de una nueva forma cristalina, en este caso particular la forma trihidratada de la pradofloxacin, la cual **no era predecible ni conocida con anterioridad**. De modo que, se requieren de inmensos esfuerzos por parte del inventor para obtener por primera vez dicha forma trihidratada, que además debe satisfacer unos estrictos criterios para ser aceptable como compuesto activo en un medicamento.

5. Visto lo anterior, atentamente solicito a ese Despacho tener en cuenta los argumentos arriba mencionados, de tal forma que al efectuar un examen de patentabilidad riguroso y de conformidad con las disposiciones del Manual para el Examen de Solicitudes de patente, se advierta el nivel inventivo de la materia reivindicada en la presente solicitud.

6. ANEXOS.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señora Directora,

Luiz Clemencia Pérez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

14033841 029-7
COLO-16874-843-003-5
MGM\MGM\ID-173836\WPC16874
No. M-2010-173836\MGM

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:☐ Corrección de Error Material☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.**Dirección:** 51368 Leverkusen,
Alemania**Domicilio:** Leverkusen,
Alemania**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**Dirección:** Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:** 211 86 50**E-mail:** clientes@cavelier.com**Domicilio:** Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 06.098.062

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ **Fecha:** _____

7

Anexos☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por☐ Poderes, si fuere el caso☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

99
99

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ FIRMA: *Luz Clemencia De Páez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

MGM