

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-158446-00007-0000

Fecha: 2014-10-24 15:13:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra
Gina A. Anas

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-158.446

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "FORMAS CRISTALINAS DE
5-CLORO-N2-(2-ISOPROPOXI-5-METIL-4-PIPERIDIN-4-ILFENIL)-N4-
[2-(PROPAN-2-SULFONIL)-FENIL]-PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2013/000093

RESPUESTA AL OFICIO No. 9330 NOTIFICADO POR LA FIJACIÓN EN LISTA No. 031
DE FECHA 05 DE AGOSTO DE 2014
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, el cual contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 27 a 29;
- en las Reivindicaciones 21 y 24 se especifica que la forma A es la misma forma cristalina que se reclama en la Reivindicación 1, mientras que la forma B es la misma forma cristalina que se reclama en la Reivindicación 8 de acuerdo con las páginas 9 a 11 del Capítulo Descriptivo.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 27 a 29 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las Reivindicaciones 27 a 29 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 5-7 y 12 a 14 no son claras porque se refieren a la pureza de la forma cristalina, lo cual es un resultado a alcanzar y no definen al producto, por lo cual sugiere eliminar dichas reivindicaciones del Capítulo Reivindicatorio.

Así mismo, las Reivindicaciones 21, 22 y 24 no son claras cuando se refieren a la “forma cristalina A” y a la “forma cristalina B” que no se definen en ninguna parte de las Reivindicaciones, por lo tanto la Examinadora sugiere que se definan las formas cristalinas A y B correspondientes conforme al Capítulo Descriptivo.

b- i) En respuesta a las objeciones de la Examinadora, en primer lugar con respecto a las Reivindicaciones 5-7 y 12-14, me permito señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP)¹ y la Guía para Examen de Patentes de la SIC² establecen que un parámetro y un resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención, pero puede aparecer en la reivindicación acompañado de las características técnicas que definen la invención. En este sentido, las características técnicas esenciales de los cristales a los que se hace referencia en las Reivindicaciones dependientes 5 a 7 y 12 a 14 están debidamente definidas en las Reivindicaciones independientes 1 y 8 respectivamente y, evidentemente, al ser dichas reivindicaciones dependientes completamente de las Reivindicaciones 1 y 8 es claro que la característica reclamada por dichas reivindicaciones dependientes corresponde y obedece únicamente a una limitación particular que, por definición, se encuentra *per se* en el alcance de las reivindicaciones independientes que caracterizan completamente a la presente invención.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.6.6 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2014). Sección 2.6.5.8 Reivindicaciones definidas por el resultado a alcanzar.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Es decir, el objeto de dichas reivindicaciones dependientes corresponde a modalidades **particulares** de la invención. De manera especial, en dichas reivindicaciones dependientes el cristal reclamado se encuentra previamente definido mediante las características esenciales mencionadas en las Reivindicaciones 1 y 8 (de las cuales dependen), y simplemente especifican el alcance particular de determinados aspectos, que, de nuevo, ya están dentro del alcance de las reivindicaciones independientes. Al respecto, me permito señalar respetuosamente que de acuerdo con las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una **reivindicación dependiente** “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”³ y además “**contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende** y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que **limitan el objeto a proteger**”⁴ (mi subrayado, mi negrilla). En este sentido, la objeción carece de todo sustento técnico puesto que dichos resultados a alcanzar, contrario a lo afirmado por la Examinadora, si definen el producto (gracias a la dependencia) y claramente no incluyen infinidad de soluciones, sino sólo aquellas que están dentro del alcance de las reivindicaciones independientes.

ii) Ahora bien, respecto a las Reivindicaciones 21, 22 y 24, considero superada la objeción debido al hecho que se ha especificado que la forma A es la misma forma cristalina que se reclama en la Reivindicación 1, y además que la forma B es la misma forma cristalina que se reclama en la Reivindicación 8 de acuerdo con las páginas 9 a 11 del Capítulo Descriptivo.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora argumenta que la patente WO2008/073687 (D1), junto con los documentos “Farmacia Remington”⁵ (D2) y “Polymorphism in pharmaceutical solids”⁶ (D3) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

⁴ Ibidem.

⁵ Gennaro, A. R., Remington Pharmacy, 19th edition, 1995

⁶ Brittain, Harry; Polymorphism in pharmaceutical solids; Informa Healthcare USA, Inc.; New York; 2009.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

i) La Examinadora señala que D1 divulga el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina. A su vez, D2 enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria en el campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos para variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras, mientras que D3 revela diferentes métodos para la obtención de formas cristalinas.

El siguiente cuadro comparativo compara las características esenciales de las Reivindicaciones 1 y 8 de la presente invención frente a las del arte previo citado:

Características esenciales	D1	D2
Forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Pág. 77, compuesto 66)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
que exhibe uno o más picos de difracción en polvo de rayos-X que tienen la máxima en los ángulos de difracción seleccionados a partir de 7.2°, 8.1°, 10.8°, 12.0°, 12.4°, 13.4°, 14.4°, 14.8°, 15.7°, 16.9°, 17.7°, 18.5°, 19.0°, 19.5°, 20.0°, 20.3°, 21.1°, 21.6°, 22.4°, 22.6°, 23.0°, 24.1°, 24.5°, 25.5°, 26.0°, 26.2°, 27.0°, 27.3°, 28.3°, 29.0°, 29.1°, 30.6°, 31.3°, 32.8°, 33.5°, 34.2° y 36.4° (grados 2θ) (reivindicación 1)	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional
que exhibe uno o más picos de difracción en polvo de rayos-X que tienen la máxima en los ángulos de difracción seleccionados a partir de 5.1°, 5.5°, 5.6°, 9.5°, 9.6°, 10.1°, 11.0°, 11.8°, 12.1°, 12.6°, 13.7°, 14.5°, 14.9°, 15.2°, 16.1°, 16.6°, 16.7°, 17.0°, 17.1°, 17.5°, 17.7°, 18.0°, 18.8°, 19.0°, 19.3°, 19.5°, 20.5°, 20.9°, 21.5°, 21.9°, 22.1°, 22.4°, 22.8°, 23.2°, 23.7°, 23.9°, 24.3°, 24.5°, 24.8°, 25.1°, 25.4°, 25.9°, 26.4°, 26.8°, 27.8°, 28.1°, 28.6°, 29.1°, 29.6°, 29.8°, 30.6°, 31.6°, 32.7°, 33.5°, 34.2°, 35.4°, 35.6° y 36.8° (grados 2θ) (reivindicación 8)		

De acuerdo con lo anterior, la Examinadora sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, debido a que enseña el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

La Examinadora además concluye que la presente invención se diferencia de D1 en la definición específica de las formas cristalinas A y B del compuesto divulgado en D1, con lo cual se puede afirmar que dicha diferencia permite obtener diferentes formas cristalinas del compuesto de D1 que no demuestran tener propiedades físicas, mecánicas y/o fisicoquímicas mejoradas frente al arte previo.

La Examinadora finalmente establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es formular diferentes formas cristalinas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-

(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina Para la Examinadora, la persona medianamente versada en la materia habría utilizado los métodos y conocimientos sobre el polimorfismo contenidos en D2 para modificar el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina y así obtener las formas cristalinas A y B del mismo, obteniendo así el objeto de las Reivindicaciones 1 y 8, sumado al hecho que la identificación de una forma cristalina no implica una actividad inventiva, lo cual lleva a la Examinadora a afirmar que la presente solicitud no tiene nivel inventivo.

ii) La Examinadora, a su vez, presenta el siguiente cuadro comparativo entre las características definidas en la Reivindicación 17 frente a D1 y D3:

Características esenciales	D1	D3
Método para la preparación de una forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, el cual comprende:	No se menciona	Cristalización reactiva (Págs. 106-107)
Hacer reaccionar el diclorhidrato de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente, con cuando menos dos equivalentes de hidróxido de sodio acuoso.	Sal HCl de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Pág. 77, compuesto 66)	Consiste en la cristalización por la reacción de dos entidades químicas en solución para producir un compuesto menos soluble.

De acuerdo con lo anterior, la Examinadora sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, debido a que enseña el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

La Examinadora además concluye que la presente invención se diferencia de D1 en el planteamiento de un procedimiento para obtener una forma cristalina del compuesto divulgado en D1, con lo cual se puede afirmar que dicha diferencia permite obtener diferentes formas cristalinas del compuesto de D1.

La Examinadora finalmente establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es formular un procedimiento para obtener diferentes formas cristalinas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina. Para la Examinadora, la persona medianamente versada en la materia habría utilizado los métodos y conocimientos sobre la obtención de polimorfos contenida en D3 para modificar el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina y así obtener las formas cristalinas A y B del mismo, obteniendo así el objeto de la Reivindicación 17, por lo cual la presente solicitud no tiene nivel inventivo.

iii) Finalmente, la Examinadora presenta el siguiente cuadro comparativo entre las características definidas en las Reivindicaciones 21 y 24 frente a D1 y D3:

Características esenciales	D1	D3
Método para la conversión de la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina hasta la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina que comprende:	No se menciona	Cristalización por suspensión con o sin siembra de cristales (Págs. 116-117)
Adicionar una pequeña cantidad de la forma cristalina A a una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente (reivindicación 21)	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Pág. 77, compuesto 66)	La cristalización por suspensión y siembra consiste en la suspensión de una forma sólida y posterior sembrado con la forma sólida más estable para dar lugar a esta (págs.116-117)
Calentar una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente (reivindicación 24)		La cristalización por suspensión sin siembra da lugar a la forma más estable y ocurre por una transformación mediada por el solvente, la cual puede verse afectada por la temperatura

En consecuencia, la Examinadora sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, debido a que enseña el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

La Examinadora además concluye que la presente invención se diferencia de D1 en el planteamiento de un procedimiento para obtener una forma cristalina del compuesto divulgado en D1, con lo cual se puede afirmar que dicha diferencia permite obtener diferentes la forma cristalina A a partir de la forma cristalina B del compuesto de D1.

La Examinadora finalmente establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es formular un procedimiento para obtener la forma cristalinas A del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina. Así, para la Examinadora, la persona medianamente versada en la materia habría empleado la técnica de cristalización por suspensión o siembra o sin siembra en la forma B del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para obtener a la forma cristalina A de dicho compuesto y así obtener el objeto de las Reivindicaciones 21 y 24, por lo cual la presente solicitud no tiene nivel inventivo.

b- i) Para empezar, teniendo en cuenta el arte previo citado por la Examinadora, a continuación me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen

de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC,⁷ en donde se señala que “durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”⁸ (énfasis fuera del texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, me permito llamar la atención sobre la Guía de la SIC que determina claramente que “El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito (y) En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención”⁹ (énfasis fuera del texto). Es decir, el arte previo más cercano a la invención sólo puede ser un documento del estado de la técnica, mientras que el segundo documento debe ser el que “contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”¹⁰ (énfasis fuera del texto).

Ahora, en este orden de ideas, D1 debe ser considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, debido a que la divulgación de dicha anterioridad está relacionada con la materia reclamada en la presente solicitud dado que D1 da a conocer el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano.

⁷ Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad Superintendencia de Industria y Comercio, 2014., sección 2.13.5, páginas 131-134.

⁸ *Ibíd.*, sección 2.13.5.1

⁹ *Ibíd.*, página 132.

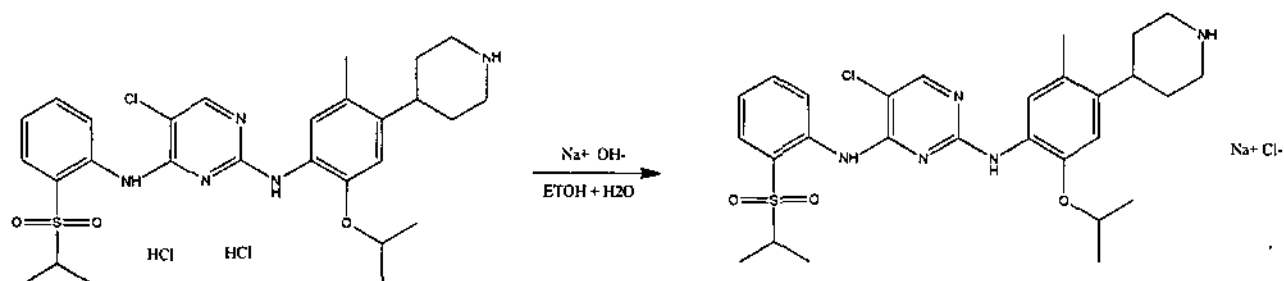
¹⁰ *Ibíd.*, páginas 133-134.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Al comparar la materia reclamada en la presente solicitud y la materia divulgada en D1, en particular en el compuesto 66 del Ejemplo 7 de dicha anterioridad, se encuentra que dicho compuesto divulgado en D1 corresponde a la sal clorhidrato de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina. En particular, al final del proceso de dicho Ejemplo 7 de D1 dice "This product (105 mg, 0.160 mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ (3 mL) and treated with TFA (3 mL). After 45 min., the reaction is concentrated under vacuum. 1 N HCl in Et₂O (5 mL x 2) is added causing the product HCl salt to precipitate. The solvent is removed by decantation. The resulting 5-Chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (66) is dried under high vacuum, generating an off-white powder: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + trace D₂O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H); ESMS m/z 558.1 (M + H)⁺". (Enfasis fuera de texto).

Por el contrario, las formas cristalinas A y B de la presente solicitud se encuentran en forma de bases libres, lo cual se evidencia mediante el siguiente diagrama:



En el cual se puede apreciar que la sal de clorhidrato se neutraliza con hidróxido de sodio para poder obtener formas cristalinas del compuesto reclamado como una base libre, y no en forma de clorhidrato tal como lo sugiere y recomienda D1.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Contrario a lo que determina la Examinadora, las formas cristalinas del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina que se reclaman en la presente solicitud resultan tener una menor higroscopicidad a una humedad relativa del 84% o del 93%, siendo la forma A la forma cristalina conocida más estable de este compuesto lo que la hace adecuada para emplearla en la formulación de medicamentos que tengan características adecuadas y aceptables, así como una vida útil prolongada gracias a la estabilidad del

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

activo. Adicionalmente, la Forma A tiene buena solubilidad en agua y mucho más en solventes orgánicos (11 mg / ml en pH 1, 0,21 mg / ml en agua y 40 mg / ml en metanol, respectivamente). Es la forma más estable de las formas conocidas del compuesto. El pH de la suspensión al 1% en agua es de 6,86. Es de resaltar que esta capacidad de un compuesto para cristalizar en más de una forma cristalina puede tener un profundo efecto en la vida útil, solubilidad, propiedades de formulación, y las propiedades de procesamiento de un fármaco, lo cual no está sugerido por el arte previo más cercano. Por lo tanto, la estabilidad mejorada de la forma A hace ésta forma sea la adecuada para el manejo y la formulación en una forma de dosificación farmacéutica con características aceptables. En contraste, la sal de HCl del compuesto sería mucho menos deseable, tal como la sugiere D1.

Adicionalmente, me permito mostrar el siguiente cuadro en el que se compara la biodisponibilidad de la sal di clorhidrato del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina dada a conocer en D1 frente a la biodisponibilidad de la forma cristalina de la base libre que se reclama en la presente solicitud cuando se administran a ratas:

Forma	Dosis (mg/Kg)	AUC 0-24 h (hrs*nM)
Solución de la sal de clorhidrato divulgada en D1 (solución de HPBCD)	100	29601.7
Solución del compuesto en forma de base libre reclamado en la presente invención (suspensión al 0.5% en metilcelulosa)	100	70789.7

A partir del anterior cuadro es claro que las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud resultan tener una biodisponibilidad **3 veces mayor a la que se conoce en el arte previo**, lo cual a todas luces constituye un efecto técnico sorprendente e inesperado, evidenciando la no obviedad de la materia reclamada en la presente solicitud.

D. Deducir el problema técnico objetivo.

En este punto, me permito señalar que el problema técnico objetivo que plantea el Despacho **no es válido** para determinar el nivel inventivo de la presente invención. Es necesario aclarar que la presente solicitud proporciona formas cristalinas alternativas del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina con una estabilidad y biodisponibilidad mejoradas frente a lo divulgado en el arte previo. Es decir, las formas cristalinas aquí reclamadas **son la solución al problema técnico**.

Vale la pena recordar que el Manual Andino de Patentes establece que "Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente¹¹". Por lo tanto, no es aceptable que la Examinadora utilice la expresión "formas cristalinas" en el planteamiento del problema técnico, porque simplemente estaría incluyendo elementos de la solución en el problema, lo que la haría evidente la presente invención. En este punto es importante recordar que el análisis de nivel inventivo se debe realizar sin el beneficio de la retrospectiva. Por tanto, al incluir elementos de la solución en el problema técnico confirma que la SIC no está haciendo un análisis objetivo e imparcial.

Por lo tanto, el planteamiento correcto del problema técnico objetivo debe ser realizado teniendo en cuenta las divulgaciones del arte previo y los efectos presentados en la presente invención. Así, el problema técnico que resuelve la presente invención es ¿Cómo modificar el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para que sea más higroscópico y además tenga una biodisponibilidad 3 veces mayor a la que se conoce en el arte previo?

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) De acuerdo con las anteriores consideraciones, es evidente que para una persona medianamente versada en la materia, resultaría impensable llegar a las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud a partir del arte previo citado por la Examinadora, debido a que D1 si bien da a conocer el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina lo enumera dentro de una lista de 289 compuestos en total sin determinar de manera alguna una preferencia o sugerencia para buscar formas alternativas de dicho compuesto. Si bien hace referencia a una sal, D1 no hace referencia a una sola forma cristalina ni muestra un patrón o análisis cristalográfico que permita caracterizarla, ni mucho menos sugerirle a la persona medianamente versada en la materia que obtener una forma física con mejores propiedades se podía lograr mediante los cristales aquí reclamados. Es decir, una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna en D1 para modificar al compuesto 66 (entre 289) en particular debido a que la mención de este compuesto en D1 es meramente nominal más no preferencial y mucho menos de sintetizar los cristales con las características estructurales aquí reclamadas.

¹¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1. Pág 77.

En el caso hipotético que una persona medianamente versada en la materia se viese motivada a desarrollar formas físicas alternativas del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, las divulgaciones contenidas en D2 y en D3 no le permitirían de manera alguna predecir u obtener las formas cristalinas que se reclaman en la presente solicitud, debido a que:

a) D2 simplemente es un texto de consulta que da a conocer generalidades acerca de los polimorfos en el campo farmacéutico, así como ciertas técnicas de síntesis de polimorfos, sin sugerir o ilustrar de manera explícita cómo obtener los polimorfos reclamados por la presente invención con propiedades mejoradas, D2 no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a obtener las formas cristalinas reclamadas por la presente solicitud, que no habían sido divulgadas por D1.

Asimismo, me permito señalar que la búsqueda de polimorfos no es predecible, por lo que siempre los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas. De hecho, no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular; el diseño de sólidos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente es algo imposible de lograr de acuerdo con el actual estado del avance de la ciencia y la tecnología, razón por la cual la obtención de las formas cristalinas de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina que se reclaman en la presente solicitud debe considerarse como una actividad investigativa rigurosa que merece el justo reconocimiento ante la no obviedad de la solución que aporta al problema técnico planteado.

Ahora bien, en relación con los métodos de obtención de la forma cristalina A del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina que se menciona en las Reivindicaciones 17, 21 y 24 es necesario aclarar que dichas metodologías no se encuentran divulgadas de manera explícita en D3, de hecho, a pesar que esta anterioridad menciona que los solventes y la temperatura afectan la formación de cristales, NO hay una divulgación o enseñanza alguna que mencione los solventes, ni las proporciones de los mismos en la obtención de la forma cristalina A como si lo reclama la presente invención, lo cual sumado al hecho que en D1 no hay una sola motivación o sugerencia a tomar al compuesto 66 como punto de partida en la búsqueda de nuevas formas cristalinas no permite deducir que la presente invención resulte obvia ante la existencia de anterioridades con divulgaciones tan generales.

De nuevo, la técnica anterior no contiene motivación o sugerencia alguna para modificar la sal conocida y con malos resultados del compuesto de interés en la forma cristalina A, deseable por sus efectos sorprendentes e inesperados. Incluso, a partir de la sal de HCl del compuesto una persona versada en la materia no tendría motivación alguna hacia la forma A o B, y mucho menos ninguna garantía para llegar a la forma A o B con los resultados evidenciados. Por lo tanto, la forma actual A y B del compuesto según lo reclama la invención son absolutamente inventivas sobre D1, ya sea solo o en combinación con D2 o D3.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹². Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹³. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva *"el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema"*¹⁴ (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que las formas cristalinas que se reclaman en la presente solicitud, así como el método de obtención de la forma cristalina A no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la Examinadora.

Finalmente, es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que los cristales aquí reclamados ahora existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. De hecho, no puede olvidarse que el análisis patentabilidad establecido en el Manual Andino de Patentes, implica que: *"...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...se debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la*

¹² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1

¹³ Ibid. Sección 10.8.1.

¹⁴ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

invención no era conocida, es decir antes de la invención"¹⁵ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En conclusión, según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 – D3, la persona medianamente versada en la materia no obtendría las formas cristalinas reclamadas, ni podría esperar que al obtener dichos arreglos moleculares, estos presentasen las propiedades mejoradas que en efecto revisten.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado;

Recibo de pago por 16 reivindicaciones adicionales.

¹⁵ Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 10.2.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina que exhibe uno o más picos de difracción en polvo de rayos-X que tienen la máxima en los ángulos de difracción seleccionados a partir de 7.2°, 8.1°, 10.8°, 12.0°, 12.4°, 13.4°, 14.4°, 14.8°, 15.7°, 16.9°, 17.7°, 18.5°, 19.0°, 19.5°, 20.0°, 20.3°, 21.1°, 21.6°, 22.4°, 22.6°, 23.0°, 24.1°, 24.5°, 25.5°, 26.0°, 26.2°, 27.0°, 27.3°, 28.3°, 29.0°, 29.1°, 30.6°, 31.3°, 32.8°, 33.5°, 34.2° y 36.4° (grados 2θ).
2. La forma cristalina de la Reivindicación 1, la cual tiene un punto de fusión de 174°C, como se determina mediante calorimetría de exploración diferencial.
3. La forma cristalina de la Reivindicación 1, la cual tiene un punto de descomposición mayor de 250°C, y una pérdida de peso al secarse del 0.1 por ciento a 200°C, como se determina mediante el análisis termogravimétrico.
4. La forma cristalina de la Reivindicación 1, la cual tiene bandas de absorción infrarroja características en 3440.4, 3318.9, 2973.7, 2931.3, 2921.7, 1596.8, 1562.1, 1498.4, 1442.5, 1409.7, 1382.7, 1311.4, 1284.4, 1270.9, 1251.6, 1224.6, 1139.7, 1126.2, 1139.7, 1126.2, 1105.0, 1081.9, 1049.1, 1020.2, 1012.5, 952.7, 937.3, 894.8, 877.5, 860.1, 848.5, 817.7, 798.4, 781.0, 763.7, 756.0, 732.8, 686.6, 665.3, 644.1, 586.3 y 543.8 (en unidades de números de onda, cm⁻¹).
5. La forma cristalina de la Reivindicación 1, la cual tiene menos del 1.0 por ciento en peso de impurezas totales.
6. La forma cristalina de la Reivindicación 1, la cual tiene menos del 0.5 por ciento en peso de impurezas totales.
7. La forma cristalina de la Reivindicación 1, la cual tiene menos del 0.1 por ciento en peso de impurezas totales.
8. Una forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina que exhibe uno o más picos de difracción en polvo de rayos-X que tienen la máxima en los ángulos de difracción

seleccionados a partir de 5.1°, 5.5°, 5.6°, 9.5°, 9.6°, 10.1°, 11.0°, 11.8°, 12.1°, 12.6°, 13.7°, 14.5°, 14.9°, 15.2°, 16.1°, 16.6°, 16.7°, 17.0°, 17.1°, 17.5°, 17.7°, 18.0°, 18.8°, 19.0°, 19.3°, 19.5°, 20.5°, 20.9°, 21.5°, 21.9°, 22.1°, 22.4°, 22.8°, 23.2°, 23.7°, 23.9°, 24.3°, 24.5°, 24.8°, 25.1°, 25.4°, 25.9°, 26.4°, 26.8°, 27.8°, 28.1°, 28.6°, 29.1°, 29.6°, 29.8°, 30.6°, 31.6°, 32.7°, 33.5°, 34.2°, 35.4°, 35.6° y 36.8° (grados 2θ).

9. La forma cristalina de la Reivindicación 8, la cual tiene un punto de fusión de 162°C, como se determina mediante calorimetría de exploración diferencial.

10. La forma cristalina de la Reivindicación 8, la cual tiene un punto de descomposición mayor de 250°C, y una pérdida de peso al secarse del 0.05 por ciento a 200°C, como se determina mediante el análisis termogravimétrico.

11. La forma cristalina de la Reivindicación 8, la cual tiene bandas de absorción infrarroja características a 3418.7, 3309.5, 3202.3, 2976.2, 2936.3, 2806.9, 2731.8, 1683.9, 1652.8, 1598.4, 1568.9, 1507.0, 1483.5, 1447.1, 1411.0, 1314.9, 1288.1, 1261.1, 1220.8, 1195.7, 1170.8, 1140.1, 1124.6, 1083.2, 1053.3, 1010.1, 947.1, 874.5, 776.0, 758.7, 734.5, 706.5, 678.5, 652.1, 586.3, 544.7, 519.1, 472.6, y 456.8 (en unidades de números de onda, cm^{-1}).

12. La forma cristalina de la Reivindicación 8, la cual tiene menos del 1.0 por ciento en peso de impurezas totales.

13. La forma cristalina de la Reivindicación 8, la cual tiene menos del 0.5 por ciento en peso de impurezas totales.

14. La forma cristalina de la Reivindicación 8, la cual tiene menos del 0.1 por ciento en peso de impurezas totales.

15. Una composición farmacéutica, la cual comprende una forma cristalina de la Reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica, la cual comprende una forma cristalina de la Reivindicación 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para la preparación de una forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, el cual comprende el paso de: hacer reaccionar el diclorhidrato de la 5-cloro-N2-

(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente, con cuando menos dos equivalentes de hidróxido de sodio acuoso.

18. El método de la Reivindicación 17, en donde el solvente es acetona:agua (3:1) por volumen.

19. El método de la Reivindicación 18, el cual comprende además calentar los reactivos a una temperatura en el intervalo de 30°C a 70°C.

20. El método de la Reivindicación 18, el cual comprende además calentar los reactivos a una temperatura de 55°C.

21. Un método para la conversión de la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina tal y como se define en la Reivindicación 8 hasta la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina tal y como se define en la Reivindicación 1 mediante la adición de una pequeña cantidad de la forma cristalina A a una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente.

22. El método de la Reivindicación 21, en donde la cantidad de la Forma A agregada es el 1.0 por ciento en peso o menos.

23. El método de la Reivindicación 22, en donde el solvente es acetona:agua (1:1) por volumen, a una temperatura en el intervalo de 20°C a 40°C.

24. Un método para la conversión de la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina tal y como se define en la Reivindicación 8 hasta la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina tal y como se define en la Reivindicación 1 mediante el calentamiento de una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente.

25. El método de la Reivindicación 24, en donde el solvente es acetona:agua, de 1:1 a 5:1 por volumen, a una temperatura en el intervalo de 30°C a 70°C.

26. El método de la Reivindicación 24, en donde el solvente es acetona:agua, 1:1 por volumen, a una temperatura de 50°C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 111717

Bogotá D.C., Octubre 21 de 2014 - 16:19:24

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	705409596	21/10/2014	9.838.750.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
8 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	248.000.00
				\$248.000.00

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-158446- 00007-0000

Fecha 2014-10-24 15:13:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

Octubre 21 de 2014 - 16:19:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 107744

Bogotá D.C., Octubre 09 de 2014 - 12:42:42

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	705406402	08/10/2014	7.381.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
8 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	248.000.00
				\$248.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-158446- -00007-0000

Fecha: 2014-10-24 15:13:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 9 de 2014 - 12:42:45