



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ja

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

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Árias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez
Liliana Galindo

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 38738, notificada por edicto desfijado el 04 de septiembre de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1 La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 04 de julio de 2013, con un Capítulo Reivindicatorio original de 29 reivindicaciones.

1.2 La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) emitió el primer y único examen de fondo correspondiente al Oficio No. 9330 notificado por fijación en la lista No. 031 del 05 de agosto de 2014, objetando la claridad y el nivel inventivo de la presente invención.

1.3 En respuesta al primer examen de fondo, el 24 de octubre de 2014 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 26 reivindicaciones, y proporcioné argumentos en favor de la claridad y el nivel inventivo de la materia limitada.

1.4 La SIC por medio de la Resolución No. 38738, notificada por edicto desfijado el 04 de septiembre de 2015, niega las Reivindicaciones 1 a 26 por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

2.1 Que se revoque la Resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio pendiente, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

2.2 Asimismo, me permito presentar una solicitud divisional A que reclama procesos para preparar composiciones farmacéuticas de las formas cristalinas reclamadas en las Reivindicaciones 1 y 8, que encuentran soporte en las páginas 14 y 15 del Capítulo Descriptivo.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1 Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 26 en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

a- El Despacho insiste en que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la patente WO2008/073687 (D1), junto con los documentos “*Farmacia Remington*”¹ (D2) y “*Polymorphism in pharmaceutical solids*”² (D3) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

i) El Despacho 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.

De acuerdo con lo anterior, el Despacho sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, diferenciándose de la invención 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. Por consiguiente, el Despacho establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es: “la

¹ Alfonso R. Gennaro, ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19. ed (Easton, Pa: Mack, 1995).

² H. G. Brittain, ed., *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2nd ed, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, v. 192 (New York: Informa Healthcare, 2009).

necesidad de identificar y caracterizar diferentes formas cristalinas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina”.

Para el Despacho, 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-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina y sintetizar las formas cristalinas A y B del mismo, obteniendo así el objeto de las Reivindicaciones 1 y 8, sumado al hecho de que la identificación de una forma cristalina no implica una actividad inventiva, lo cual lleva al Despacho a afirmar que la presente solicitud no tiene nivel inventivo.

ii) El Despacho, 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-sulfonyl)-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-sulfonyl)-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-sulfonyl)-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, el Despacho sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, diferenciándose 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.

El Despacho finalmente establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es: *“la necesidad de suministrar un procedimiento de obtención de una forma cristalina del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina”.* Para el Despacho, 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-sulfonyl)-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, el Despacho 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-sulfonyl)-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-sulfonyl)-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-sulfonyl)-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-sulfonyl)-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-sulfonyl)-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, el Despacho sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, y se diferencia de la presente invención 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 la forma cristalina A a partir de la forma cristalina B del compuesto de D1.

El Despacho finalmente establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es: “la necesidad de suministrar diferentes procedimientos de obtención de la forma cristalina A del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina a partir de la forma cristalina B”. Así, para el Despacho, 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-sulfonyl)-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- Respecto a mis argumentos presentados en respuesta al primer y único examen de fondo, el Despacho se pronuncia argumentando que, aunque D1 no divulga de manera específica las formas cristalinas A y B de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, sí divulga la forma base de dicho compuesto a partir del cual es posible obtener su forma base mediante la adición de un álcali bajo las condiciones adecuadas. Por otra parte, en cuanto tiene que ver con los resultados de higroscopicidad y solubilidad, el Despacho aclara que los mismos de ninguna manera pueden

considerarse evidencia de una mejor estabilidad de los polimorfos reivindicado frente a las formas conocidas de este compuesto, ya que en la presente invención no realizó un estudio de estabilidad que sustente dicha afirmación. Las determinaciones realizadas en la presente invención corresponden simplemente a una caracterización de las propiedades fisicoquímicas de una nueva configuración polimórfica, lo cual no puede considerarse como una ventaja o efecto real de los sólidos desarrollados, ya que eso hace parte del proceso de pre formulación durante la determinación de las posibles formas cristalinas de un agente farmacéutico.

Por su parte, el Despacho señala que D2 indicaba que las distintas formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras; y es además una práctica habitual en estudios de pre formulación 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 estos 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 tableteado e interacción con los componentes de la formulación (pág. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina 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 (pág. 1915 columna de la izquierda). Por consiguiente, los argumentos presentados en mi respuesta no soportan el nivel inventivo de la presente solicitud.

En cuanto tiene que ver con los resultados farmacocinéticos de AUC, el Despacho argumenta que éstos no sustentan el nivel inventivo de la presente invención, ya que no están relacionados con ninguno de los polimorfos reclamados en las Reivindicaciones 1 a 16. Particularmente, el Despacho argumenta que dichos valores de AUC corresponden a la solución del compuesto de forma base libre, y por lo tanto estos resultados no pueden atribuirse a las estructuras cristalinas reivindicadas, ya que la red cristalina se destruye al elaborar una solución. Por lo tanto, la tabla comparativa no sustenta el nivel inventivo de la materia reclamada.

ii) Por otra parte, en mi respuesta al primer examen de fondo, aclaré que el problema técnico a resolver de la presente invención no era *“formular diferentes formas cristalinas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina”*, sino *“¿Cómo modificar el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para que sea*

más higroscópico y además tenga biodisponibilidad 3 veces mayor a la que se conoce en el arte previo?”. El Despacho difiere porque la higroscopicidad corresponde a la determinación de una propiedad fisicoquímica de un sólido y no puede considerarse un efecto técnico inesperado o sorprendente. Asimismo, el Despacho nuevamente señala que los resultados de AUC no son un efecto técnico de los cristales reclamados, ya que corresponden a la forma base en solución que por ende no es cristalina. El problema planteado en mi respuesta al primer y único examen de fondo no lo acepta el Despacho porque implica que se podría desarrollar un cristal que solucione un problema específico, lo cual no es posible ya que la formación de un polimorfo no corresponde a un diseño racional para lograr un compuesto con una propiedad particular, y aunque los cristales reclamados corresponden a nuevos estados cristalinos del agente 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, éstos son producto de un estudio de cristalización reactiva sobre la sal clorhidrato de la molécula en cuestión, que se basa en la capacidad intrínseca y no inducible del compuesto para cristalizar en una estructura inesperada y con propiedades fisicoquímicas no predecibles.

iii) Por otra parte, respecto a mis argumentos frente a las sugerencias de D1 y D2, y cómo los documentos citados en el primer y único examen de fondo no llevarían a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar los cristales de la presente invención, el Despacho argumenta que el estado de la técnica representado por los documentos D1 y D2 en forma conjunta sí proveen sugerencias o motivación suficiente para que, aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2 al compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, divulgado en D1, logren formas cristalinas alternativas, tales como las formas A y B objeto de la presente invención. D1 divulga el precursor de las formas polimórficas de la presente invención, y D2 provee las enseñanzas que motivan el desarrollo de las forma polimórficas de un agente farmacológicamente activo con el fin de modificar sus propiedades fisicoquímicas para identificar la forma más adecuada para el desarrollo de fármacos.

Por otra parte, y frente a D1 y D3, el Despacho argumenta que dichos documentos en conjunto sí proveen enseñanzas suficientes que permiten a la persona versada en la materia plantear los métodos de fabricación de formas cristalinas como las de la presente solicitud. La persona versada en la materia está en capacidad de reaccionar la sal clorhidrato de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina disuelta en un solvente mediante la adición de hidróxido de sodio para dar lugar al compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina como base libre, que cristalizará como consecuencia de su baja solubilidad en el medio de reacción. Asimismo, aprovecharía la disolución de la molécula en diferentes disolventes y/o el calentamiento de la solución tal como lo establece la bibliografía

básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización por reacción y calentamiento en diferentes disolventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener las formas cristalinas de interés. En consecuencia, los procesos reivindicados corresponden a la aplicación de una tecnología ampliamente conocida para el desarrollo de polimorfos en donde se realizan las adaptaciones correspondientes para lograr las formas sólidas alternativas.

3.2 a- i) En primer lugar, me permito aclarar que la presente invención reclama particularmente dos formas cristalinas de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, caracterizadas por sus picos de difracción de rayos X en polvo, sus temperaturas de fusión, temperaturas de descomposición, bandas de absorción IR, composiciones y métodos de producción de las mismas.

ii) En este mismo orden de ideas, nuevamente me permito realizar el análisis de nivel inventivo, de acuerdo con la Guía de la SIC³ que es un aproximación muy similar a la realizada mediante la aplicación de la técnica “*Problema solución*” establecido en la guía de la Oficina Europea de Patentes de la Dr. Sofía Papathoma en sus exámenes de fondo respecto a polimorfos⁴.

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”⁵ (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**

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 3.4.7, páginas 190-194

⁴ Sofía Papathoma, Ph.D., Patenting Polymorphs at the European Patent Office, 2006 (disponible electrónicamente en: <http://www.docstoc.com/docs/40453447/Patenting-Polymorphs-at-the-European-Patent-Office>)

⁵ Ibíd., página 132.

el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”⁶ (énfasis fuera del texto).

Ahora, en este orden de ideas, D1 puede 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 la sal de clorhidrato del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 66, Ejemplo 7, página 45 a 47).

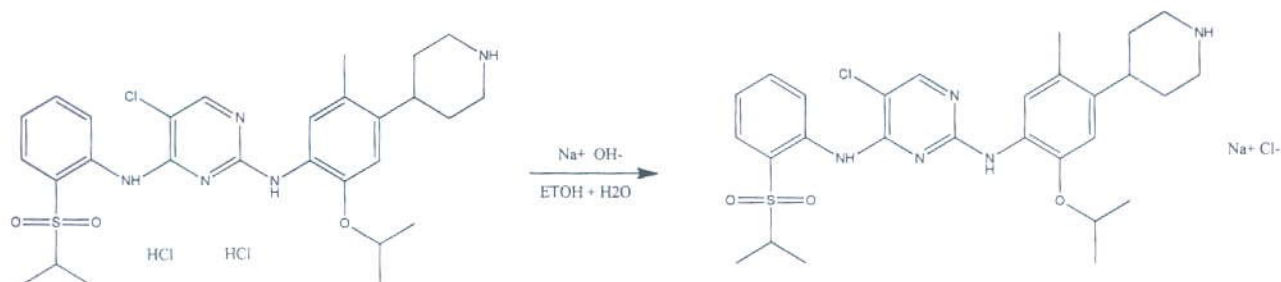
B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano.

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*”. (Énfasis fuera de texto).

Es decir, D1 no divulga ni menciona las formas cristalinas del Compuesto 66, y además enseña la producción de una sal clorhidrato del mismo. Ninguno de los elementos del Ejemplo 7 están incluidos en la presente invención, ya que ésta reclama las formas cristalinas (que no se encuentran divulgadas en D1) del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en forma de base libre (no en forma de sal clorhidrato como en D1).

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:

⁶ Ibíd., páginas 133-134.



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 El Despacho, 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 activo. Adicionalmente, la Forma A tiene buena solubilidad en agua y mucho más en disolventes orgánicos (11 mg/mL en un ambiente de 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 que esta 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 diclorhidrato 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:

15

Forma	Dosis (mg/Kg)	AUC 0-24 h (hrs*nM)
Solución de <u>la sal de clorhidrato</u> divulgada en D1 (solución de HPBCD)	100	29601.7
Formulación del compuesto en forma de base libre reclamado en la presente invención (<u>suspensión</u> 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.

En este punto resulta necesario resaltar que, a diferencia de lo argumentado por el Despacho, los datos de AUC no hacen referencia a una solución del cristal reclamado, sino a una suspensión del mismo en metilcelulosa. Es decir, y con el ánimo de ser más claro, una suspensión en este caso corresponde a micropartículas encapsuladas en una matriz de un material diferente. Por consiguiente, los resultados comparativos de la sal clorhidrato frente al cristal en suspensión sí son contundentes y demuestran el nivel inventivo. Más allá del hecho que el cristal efectivamente se solubilice una vez entre al torrente sanguíneo, dichos cristales son los que permiten, sin lugar a duda, que el fármaco presente los resultados de AUC como se ha insistido desde la respuesta al primer y único examen de fondo.

En este mismo sentido, y de forma anecdótica, me permito señalar que el Despacho siempre afirma insistentemente que las sales aumentan la biodisponibilidad de los fármacos cuando éstos son administrados. Sin embargo, en este caso, resultan contrarias las afirmaciones del Despacho, ya que en este caso considera que el cristal de la presente invención se disuelve y su biodisponibilidad no sería relevante en comparación con el arte previo. Sin embargo, aún si fuese cierto que los cristales reclamados se disuelven y resultasen equivalentes a no haber construido un cristal, según los frecuentes argumentos del Despacho respecto a sales, éste debería presentar una menor biodisponibilidad que la sal de D1, pero no es así, dados los resultados de AUC de la presente invención. En este sentido, no comprendo por qué para este caso particular la SIC renuncia a sus prácticas y argumentaciones habituales respecto a la solubilidad y biodisponibilidad de sales de compuestos frente a su base libre, y aún adoptándolas, no entiendo por qué los resultados obtenidos no son relevantes, si los valores de AUC para la presente invención (en forma de cristal o en la inexistente forma disuelta) son superiores a los del arte previo (en forma de sal).

D. Deducir el problema técnico objetivo.

En este punto, me permito señalar nuevamente 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, ya que no se trata meramente de identificar y caracterizar diferentes formas cristalinas, sino del desarrollo de nuevas formas cristalinas con propiedades termodinámicas y farmacocinéticas mejoradas.

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 evidente*”⁷ (Énfasis y subrayado fuera de texto). Por lo tanto, no es aceptable que El Despacho 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 mejorada 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 El Despacho, debido a que, si bien 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, 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

⁷ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1. Pág 77.

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 tales formas físicas existiesen, ni mucho menos que éstas presentaran mejores propiedades como las de las aquí reclamadas. 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.

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:

D2 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. Así, 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.

ii) 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 disolventes y la temperatura afectan la formación de cristales, NO hay una divulgación o enseñanza alguna que mencione los disolventes, ni las proporciones de los mismos en la obtención de la forma

cristalina A como sí 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 clorhidrato 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 y/o D3.

En este sentido, es importante aclarar que la habilidad de una sustancia a cristalizar en más de una forma cristalina tiene efectos contundentes sobre su vida en anaquel, solubilidad, propiedades de formulación y propiedades de procesamiento de un fármaco. Adicionalmente, la acción de un fármaco puede verse afectada por el polimorfismo ya que diferentes polimorfos pueden presentar diferentes tasas de absorción, lo que puede llevar a una actividad biológica mayor o menor. En casos extremos, un polimorfo indeseado puede resultar tóxico. Es decir, la ocurrencia de una forma cristalina desconocida durante la manufactura del mismo puede tener un impacto significativo.

En este sentido, entender y controlar el polimorfismo de una sustancia le confiere una ventaja hacia la incursión de nuevos fármacos al mercado. Primero que todo, la producción de un polimorfo específico puede facilitar el control de contaminación de otras formas cristalinas durante la manufactura o almacenamiento de un fármaco. Además, conocer y entender el comportamiento polimórfico de un fármaco permite que los investigadores maximicen las propiedades deseadas de un compuesto, tal como la solubilidad, propiedades de procesamiento, propiedades de formulación y tiempo en anaquel. Es decir, el control de estos factores en una etapa temprana del desarrollo de un nuevo fármaco puede significar una manufactura más activa, más estable o más eficiente. En el presente caso, las propiedades ventajosas del cristal reclamado como una alta temperatura de fusión (indicando estabilidad), baja higroscopicidad (que mejora las opciones para el trabajo con el fármaco, por ejemplo, en la manufactura del fármaco), y una alta estabilidad son vitales para el mismo. Además, resulta imprescindible, y como lo he mencionado a lo largo de este recurso, más allá de las propiedades fisicoquímicas del cristal son las propiedades farmacocinéticas. La AUC del cristal presenta una biodisponibilidad 3 veces mayor a la de la sal del compuesto en forma amorfa lo que, a todas luces, es un indicativo de nivel inventivo, ya que va en contravía de las enseñanzas del arte previo y el

conocimiento común de la persona medianamente versada en la materia. En este sentido, llamo la atención del Despacho sobre la Guía de la SIC en donde establece claramente que uno de los indicios de existencia de nivel inventivo es *“Superación de un prejuicio técnico (porque los expertos se encuentran muy lejos de la solución): prejuicio técnico es el hecho de que los especialistas, en el campo técnico correspondiente, piensen que sólo hay una forma de resolver el problema técnico. Si la invención se realiza para eliminar dicho prejuicio, adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente, es indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.”* (Subrayado fuera de texto). En este sentido, se supera un prejuicio técnico, ya que la base libre del compuesto resulta más biodisponible que su sal correspondiente.

iii) 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 documentos⁸. 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**⁹. 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**”*¹⁰ (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 El Despacho.

Adicionalmente, el Consejo de Estado ha determinado en su jurisprudencia que ventajas derivadas de propiedades fisicoquímicas obtenidas por un polimorfo deben considerarse como efectos sorprendentes a la luz del arte previo. En particular, la Sección Primera del Consejo de Estado en su sentencia del 15 de septiembre de 2011¹¹ señala que *“aun conociendo la forma de obtener un compuesto hidratado y cristalizado, lo **impredecible** era determinar qué cristales podrían obtenerse de la ziprasidona y cuáles serían sus propiedades; luego, una persona*

⁸ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁹ Ibíd. Sección 10.8.1.

¹⁰ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

¹¹ CONSEJO DE ESTADO. Sección Primera. Expediente No. 110010324000200300003 01. Consejero Ponente: María Claudia Rojas Lasso.

versada en la materia no podía derivar en forma obvia que tal compuesto solucionaría el problema técnico” (subrayado y resaltado fuera de texto).

Continúa el Alto Tribunal cuando manifiesta que “el nivel inventivo del [...] compuesto no comprendido en el estado de la técnica (novedoso), radica en las características de solubilidad, higroscopía y estabilidad termodinámica no esperadas ni predecibles del compuesto ziprasidona, las cuales permitieron su formulación inyectable (nivel inventivo)” (subrayado y resaltado fuera de texto).

Así las cosas, y aplicando el raciocinio del Honorable Consejo de Estado al presente caso, en primer lugar, la forma polimórfica de la presente invención, caracterizada por picos característicos del patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo sus temperaturas de fusión, temperaturas de descomposición y bandas de absorción IR, no se encontraba divulgada o siquiera enseñada en el arte previo (D1), ni tampoco la posibilidad de producir formas cristalinas del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina se encontraba siquiera sugerida en el arte previo. Es más, no existe sugerencia alguna en D1 sobre que dicha forma cristalina novedosa presentara impredeciblemente mejoras en la higroscopicidad y estabilidad. Por lo tanto la materia aquí reivindicada es novedosa y reviste nivel inventivo.

Resulta notable que en el momento de la realización del Examen de fondo, así como en la Resolución negatoria, que tanto la Examinadora como el Despacho no parecen haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los cristales aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la podría llegar a los cristales de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente: “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a

posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...(La SIC) 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 invención no era conocida, es decir antes de la invención”¹² (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.

Aceptar el estándar de nivel inventivo de la Examinadora y de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de los cristales aquí reclamados, así como sus propiedades termodinámicas, fisicoquímicas y farmacocinéticas, es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, nuevamente me permito hacer énfasis en el hecho que la presente invención está dirigida hacia la obtención de cristales que son producidos a través de un estudio basado en la capacidad inherente no-inducible del compuesto activo a cristalizar en una estructura inesperada y con propiedades que tampoco pueden ser predichas. La presente invención busca protección sobre dos formas particulares de las formas del compuesto activo y no todas las formas conocidas o disponibles. No se busca protección sobre un solvato o hidrato, que también han sido identificadas, pero que no presentan propiedades deseadas, y de las que no se esperan propiedades mejoradas como solubilidad. Por lo tanto, son las formas específicas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina que se reclaman en las reivindicaciones porque éstas presentan características especiales mejoradas frente a las otras formas. La imprevisibilidad también hace que éstas sean inventivas. Esto y el hecho que la exposición aumentada cuando se compara con la sal clorhidrato del mismo va en contra de las enseñanzas tanto del arte previo como del conocimiento general en la técnica.

Ahora bien, la persona medianamente versada en la materia tampoco encontraría una motivación suficiente en D2 o D3 para completar información faltante en D1 que le permitiera desarrollar de manera obvia la presente invención. De hecho, D2 y D3 corresponden a una serie de

¹² Manual Andino de Patentes. Op. cit. Sección 10.2.1.

divulgaciones generales respecto al área de sales y polimorfos de un agente activo, pero no realiza ninguna mención específica, ni hacen sugerencia alguna respecto a (a) utilizar el compuesto diclorhidrato de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina y ningún otro compuesto de D1, (b) convertirlo en base libre y no otro tipo de sal, y (c) obtener un cristal con un patrón de difracción y reflexión de rayos X particular, y no otro patrón. Es decir, ni D2 ni D3 superan ninguno de los siguientes obstáculos:

- ¿cómo seleccionar directamente, sin duda alguna y de manera obvia el compuesto diclorhidrato de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina de D1, y no otro compuesto entre los descritos en de D1?
- ¿cómo convertir dicho compuesto sin duda alguna y de manera obvia en una base libre, a sabiendas que se podrían desarrollar otro tipo de sales, entre cientos de sales posibles?
- ¿cómo obtener un cristal particular sin duda alguna y de manera obvia de esta sal, pudiendo obtener otras formas sólidas como solvatos?

Adicionalmente, aunque D3 enseña que en el campo farmacéutico se utiliza la formación de sales y cristales para obtener formas sólidas con distintas propiedades fisicoquímicas de un mismo agente activo, aún existen interrogantes que ni D1 - D3 responden para que la conclusión de que la presente invención fue supuestamente desarrollada de manera obvia por la persona medianamente versada en la materia:

- ¿cómo escoger directamente, sin lugar a dudas y de manera obvia el hidróxido de sodio y no otra base comúnmente utilizada, como hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, entre otros?
- ¿cómo saber que la reacción se debe llevar a cabo en una mezcla acetona:agua y no otro disolvente?
- ¿cómo saber que el proceso se debe llevar a cabo en una mezcla de disolventes en una proporción específica 3:1 y no otra proporción?
- ¿por qué no utilizar otro tipo de disolvente soluble en agua tal como etanol, metanol, acetonitrilo, acetaldehído, entre otros?
- ¿cómo obtener de manera obvia un cristal específico de esta base libre?
- ¿cómo saber cuál cristal ofrece mejores o peores propiedades fisicoquímicas en comparación a la sal diclorhidrato del compuesto?
- ¿cómo saber si estas modificaciones efectivamente resultarían en una forma más estable del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-ilfenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina?

Ciertamente, el arte previo no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente el cristal de la presente invención, pues esta persona encontraría todos estos interrogantes y obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado por el Despacho. Ninguna de las referencias citadas por el Despacho divulgan, sugieren o enseñan un proceso para preparar los cristales de la presente invención, y mucho menos sus propiedades resultantes. Más aún, ninguno de los documentos citados por el Despacho siquiera sugieren la existencia del cristal de la presente invención.

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.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295