

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104772- -00012-0000

Fecha: 2012-05-04 17:12:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 18

Señor Superintendente

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 07.104.772
Asunto : Solicitud de Patente para:
FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA
Solicitante : **MSD OSS B.V.**
Fecha de Solicitud : 05 de Octubre de 2007



I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, abogada con Tarjeta Profesional No. 23.555, obrando como apoderada de **MSD OSS B.V.**, solicitante de la patente de la referencia, por el presente esbozo atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 19450 de fecha 29 de Marzo de 2012, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA"** a favor de **MSD OSS B.V.**

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. 19450 de fecha 29 de Marzo de 2012, me fue notificada mediante edicto No. 9717 desfijado el veintiséis (26) de Abril de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el cuatro (04) de Mayo de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.



III. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCIÓN No. 19450

Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

- 3.1. Declarar fundada la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM S.A.
- 3.2. Negar el privilegio de patente para la invención **"FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA"**.
- 3.3. En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

"El documento del estado de la técnica más cercano es D1 porque enseña el compuesto denominado trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato y sus sales (pág. 4, párrafo 10) y sus sales farmacéuticamente aceptables las cuales son útiles en el tratamiento de la esquizofrenia."

"La solicitud se diferencia de D1 en que el trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: 10.5° y 15.7° en 2θ; cuando el modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre CuKα, mientras que en la anterioridad no se especifica dicho patrón."

"El efecto técnico que logra la diferencia permite obtener una nueva forma cristalina del compuesto trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato ortorrómbica que contiene 10% o menos de otra forma cristalina y con una distribución de tamaño caracterizada por un d95 de 30 μm o menos."

"Las muestras de cristalización evaluadas C1 a C6 corresponden a las cristalizaciones de los polimorfos monocíclicos y ortorrómbico del compuesto maleato de asenapina, con lo que se muestra que la micronización de los cristales de maleato de asenapina del polimorfo ortorrómbico tiene lugar consistentemente con la retención de la forma polimórfica y una alta pureza polimórfica del producto luego de la micronización."

"Tal como se puede observar según lo expuesto anteriormente, se describen las ventajas de la forma cristalina ortorrómbica obtenida para el compuesto maleato de asenapina sobre la forma cristalina del compuesto maleato de asenapina monoclinico; sin embargo, esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico planteado en la solicitud porque en la comparación técnica se evalúa la capacidad de la conservación de la



...polimórfica luego de la micronización, pero no se evidencia un efecto sorprendente sobre las propiedades biofarmacéuticas tal como mejor disponibilidad según lo establece la descripción presentada en el folio 26, líneas 24 a 26."

"Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con una mejor disolución y biodisponibilidad de la nueva forma cristalina del compuesto *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol (Z)-2-butenodioato reclamada en la actual solicitud, con respecto a la otra forma cristalina del mismo compuesto ya divulgada en D1."

"En este orden de ideas, es evidente que se pretende la protección para un estado cristalino más de la molécula maleato de asenapina, que aunque es nuevo por no encontrar reportados los datos de DRX presentados, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D3 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud."

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

4.1. Petición Principal:

4.1.1 Revocar la Resolución No. **19450** de fecha 29 de Marzo de 2012.y en su lugar:

Declarar infundada la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM S.A.

Conceder el privilegio de patente de invención para **"FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA"** a favor de **MSD OSS B.V.**

4.2. Petición Subsidiaria:

4.1.2 Revocar la Resolución No. **19450** de fecha 29 de Marzo de 2012.y en su lugar:

Declarar infundada la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM S.A.



30-186-172
Considerar, parcialmente el privilegio de patente de invención para **"FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA"** a favor de **MSD OSS B.V.**, para las reivindicaciones cuya patentabilidad se haya demostrado en la vía gubernativa.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que la presente solicitud posee nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos US 5 763 476 y el libro "Farmacia Practica Remington".

La anterior afirmación tiene justificación jurídica y técnica por las siguientes razones:

5.1. Violación del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

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

Siguiendo entonces los lineamientos estipulados por la Decisión 486, es posible afirmar que la solicitud no puede verse afectada en su nivel inventivo por una anterioridad o una combinación de anterioridades si en dichas anterioridades no existían enseñanzas sobre dicho polimorfo y si el polimorfo reivindicado provee un efecto técnico inesperado.

De manera particular, el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad recientemente publicado por su Despacho menciona:

*"Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo. Pero, si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado **soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo.**"*

"Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto



conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo.”¹

[negrita fuera del texto]

A partir de la lectura del texto anterior y de la transcripción que hace el mismo Examinador en la resolución impugnada sobre el método problema-solución desarrollado por la Dra. Papathoma y aplicado a polimorfos (páginas 4 y 5), consideramos que la aproximación efectuada en el presente caso para adelantar el examen de nivel inventivo involucra dos análisis diferenciados y erróneos del Despacho, como pasaremos a demostrarlo a continuación:

5.1.1 Condiciones del estudio de nivel inventivo de una solicitud de patente

Es claro que uno de los propósitos tanto del Manual Andino de Patentes como de la Guía de Patentabilidad recientemente expedida por su Despacho es el de objetivar o eliminar subjetividades al momento de efectuarse el examen de patentabilidad de una solicitud de patente. Este objetivo inmediato, refuerza el objetivo mediano de la Administración, de brindar condiciones claras y objetivas a los solicitantes de patentes con el fin de que puedan anticipar las condiciones, de forma y de fondo, bajo las cuales serán evaluadas sus solicitudes.

Por lo tanto, cualquier inaplicación de las normas generales que en materia de forma consagra la Decisión 486 y más especialmente, de las previsiones de la Guía de Patentabilidad de su Despacho, constituye una flagrante violación del derecho al debido proceso de los solicitantes de patentes, y la medida que se les inaplica una norma o principio cuya aplicación racionalmente se esperaba, además se establece una diferenciación, sin razón alguna, entre el trámite de ese solicitante y los de los otros solicitantes de patentes.

Así entonces, resulta clara la obligatoria observancia de los principios, presupuestos y/o normas, formales y sustanciales, de carácter técnico y legal durante el trámite de una solicitud de patente, por lo cual respetuosamente solicitamos que todas estas perspectivas sean tenidas en cuenta al momento de absolverse el presente recurso.

5.1.2 Evaluación separada de cada una de las invenciones contenidas en la solicitud de patente

¹ SALAZAR LÓPEZ, José Luis.: “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Página 102

Inicialmente, queremos poner de presente que leída en su integridad la resolución impugnada es claro que el Despacho solamente efectuó el estudio de nivel inventivo sobre una de las invenciones que se le sometieron a estudio en el último pliego reivindicatorio aportado.

Lo anterior, por cuanto no existe análisis alguno con respecto al método revelado en la reivindicación 7. Y cuando afirmamos que no existe análisis alguno a este respecto, nos referimos a un proceso analítico similar al efectuado con respecto al producto reivindicado, más aún cuando la misma Guía expedida por su Despacho señala lo siguiente:

*"De forma similar, el examinador debe evaluar si el proceso de obtención del polimorfo implicó actividad creativa, de forma que, si el efecto técnico es inesperado, el proceso se considerará inventivo y el proceso podrá ser patentado si el polimorfo preparado mediante este proceso es inventivo"*²

La anterior obligación del Despacho resulta incumplida en el presente caso, pues no es posible saber en qué aparte de los documentos citados se encuentra revelado o sugerido el método revelado en la reivindicación 7 del pliego reivindicatorio. Siendo esto así, es posible concluir que el Despacho pasó por alto estudiar esta invención en cuyo caso violó el debido proceso de mi representada o consideró que la misma era patentable pero olvidó consagrar dicha conclusión en la parte resolutive de la resolución impugnada, por lo cual resulta igualmente procedente el presente recurso y la revocación de la misma.

Esta irregularidad en el trámite es ahora más grave si se tiene en cuenta que la práctica actual del Despacho es la de proferir una sola acción oficial y por ende, de tomar una decisión sin mayor discusión del fondo del asunto con el solicitante. Lo anterior, pues una práctica en este sentido debe llevar a la Administración a ser mucho más cuidadosa en cada trámite y sobre todo a evaluar en cada caso la posibilidad de otorgar parcialmente la patente para aquellas reivindicaciones que si cumplen con los requisitos de patentabilidad.

5.1.3 Contradicciones del Método de evaluación del nivel inventivo aplicado al presente caso

A este respecto, ponemos de presente que el proceso racional seguido por el Examinador al momento de efectuar el examen de nivel inventivo no fue correcto toda vez que, bajo el mismo, la única conclusión posible hubiera sido la negativa de la patente solicitada por falta de nivel inventivo, veamos:

² SALAZAR LÓPEZ, José Luis.: "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD". Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Página 102

Señala el examinador que el método para evaluar el nivel inventivo consta de seis (6) pasos, de los cuales resulta relevante citar los dos últimos que señalan:

- "5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.*
- 6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada".*

Como consecuencia del análisis efectuado por el Despacho frente al **numeral 5**, se concluyó:

"Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con una mejor disolución y biodisponibilidad de la nueva forma cristalina del compuesto [...]"

A continuación y luego del análisis del **numeral 6**, su Despacho concluyó:

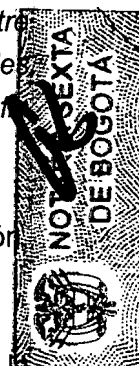
"De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad".

La lectura cuidadosa de estas dos conclusiones, dentro del proceso completo de argumentación nos obliga a hacernos las siguientes preguntas y a plantear las siguientes consideraciones:

Inicialmente, se preguntaría si ¿resulta necesario evaluar el punto 6 una vez se ha concluido que la invención no logra el objetivo técnico propuesto, de acuerdo con el estudio del paso 5?

En nuestra opinión **NO** resulta necesario, pues es claro que si una invención no soluciona el problema técnico objetivo, en todos los casos la solución propuesta en la solicitud de patente resultará obvia a partir del estado del arte. Para ejemplificar lo anterior, la pregunta que haríamos sería en ¿qué casos una solución no es obvia cuando no existe solución alguna aportada por la solicitud de patente?

Sin embargo, debemos entender que, de acuerdo con el Despacho, el estudio del paso 6 **SI** es obligatorio en todos los casos, esto es, aún cuando se haya respondido negativamente la pregunta del paso 5.



Ahora bien, frente al caso propiamente dicho, la anterior incoherencia es aún mayor si se tiene en cuenta que el Despacho consideró, en su primera conclusión, que no se encuentran probadas las ventajas del compuesto con respecto a la mejor disolución y biodisponibilidad, pero a renglón seguido y en respuesta al paso 6 concluyó que, de acuerdo con un Manual de Química orgánica, es obvio que las formas cristalinas difieran en sus propiedades fisicoquímicas, incluidas su solubilidad y biodisponibilidad.

Estas dos conclusiones son abiertamente contradictorias por cuanto el efecto técnico mejorado que echó de menos el Despacho corresponde, en sus propias palabras, a una de las modificaciones, que tratándose de formas cristalinas, siempre serán consideradas como obvias.

Y si estas son contradictorias, porque de la manera como se adelanta el estudio de nivel inventivo de formas cristalinas es claro que, en todos los casos, aún probándose el efecto mejorado en cualquiera de sus propiedades fisicoquímicas dicha mejora siempre será obvia a partir del libro Remington Farmacia.

Por lo tanto, siguiendo esta línea de pensamiento lo que resultaría más práctico sería no implementar el mencionado método de evaluación del nivel inventivo sino proceder a negar de plano las solicitudes de patente de este tipo. Y lo anterior, en todos los casos de solicitudes de patentes relacionadas con formas cristalinas, mientras se continúe citando como anterioridad válida el Manual como el libro Remington Farmacia.

Esta contradicción de tipo teórico y argumentativo vicia de nulidad la decisión recurrida porque la Guía de Patentabilidad recientemente expedida por el Despacho consagró expresamente la posibilidad de que las formas cristalinas **SI** sean patentables. Esta Guía genera en los solicitantes de patentes la expectativa legítima de obtener una patente al respecto o por lo menos de que se efectúe un examen de nivel inventivo de su solicitud de la manera allí descrita.

Sin embargo, la decisión implícita de no otorgar patentes para formas cristalinas a partir del proceso argumentativo desarrollado en la resolución impugnada viola dicha expectativa legítima de mi Representada y por ende, vulnera su derecho al debido proceso administrativo.

5.1.4 Método problema-solución aplicado a polimorfos

El análisis efectuado por su Despacho a este respecto fue sintetizado en los siguientes dos párrafos de la resolución recurrida:

"En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene

sobre el polimorfismo revelados en D3, al compuesto trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato (de la cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de formar la sal maleato) con el fin de **determinar la existencia de la otra forma cristalina para el mismo compuesto tal como la reivindicada**, y adicionalmente utilizaría **técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización – recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc., con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino como el reivindicado.**

"[...] La anterioridad D3 enseña que la preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en las nuevas drogas preparadas para investigaciones preliminares a en animales de experimentación. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrios, la estabilización de las formas metaestables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la micronización o la preparación de tabletas y la interacción con los componentes (folio 14, página 227, col. izquierda). En consecuencia **la identificación de los polimorfos presentes en un fármaco, el establecimiento de su método de preparación y la evaluación del efecto de la micronización sobre dicha estructura cristalina corresponde a una tarea rutinaria del preformulador con el fin de identificar posteriormente aplicaciones farmacotécnicas a cada polimorfo desarrollado**[...]"

[negrita fuera del texto]



Respetuosamente, no podemos compartir esta aproximación al presente caso por parte del Despacho, por cuanto la misma no solo resulta incoherente frente al método problema-solución que en las páginas 4 y 5 de la resolución impugnada fue transcrito por el Despacho, sino porque se opone lógica y textualmente a lo planteado en materia de patentabilidad de polimorfos frente en el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, recientemente expedida por su Despacho.

Así entonces, tratándose de la patentabilidad de polimorfos no resulta procedente alegar como objeción el conocimiento existente que pueda existir del polimorfismo del compuesto en cuestión ni sobre las posibles maneras de llegar a nuevas o diferentes formas cristalinas. Lo anterior, por

cuanto en la cita que se hace del método problema-solución de la Dra. Papathoma, este hecho no es relevante para adelantar los seis pasos allí indicados, pues precisamente se trata de evaluar la patentabilidad de formas cristalinas de compuestos ya conocidos donde lo relevante son las diferencias técnicas existentes entre los mismos y la forma como dichas diferencias colaboran para la solución del problema técnico.

Si se parte entonces, como en el presente caso, de que el polimorfismo era una característica ya conocida del compuesto evaluado y de que es conocido cómo obtener nuevas formas cristalinas, no tendría sentido adelantar el método propuesto por la Doctora Papathoma pues la conclusión sobre la no patentabilidad de los compuestos reivindicados se podría adelantar al comprobarse que se trata de una nueva forma cristalina de un compuesto que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha$, pues las condiciones generales para obtener formas cristalinas ya son conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, esta discusión ya fue superada y el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad recientemente expedido reconoce la patentabilidad de las formas cristalinas, con independencia de que el estado del arte haya revelado con anterioridad que el compuesto en cuestión puede tener formas cristalinas y que exista un conocimiento técnico general y básico sobre cómo llegar a ellas.

Por lo tanto, lo planteado a este respecto en la resolución impugnada no puede ser de recibo para sustentar la decisión de negar la patente solicitada, pues resulta incoherente frente al método problema-solución que se transcribe y se propone seguir, así como al Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad de su Despacho.

Finalmente, deseamos llamar la atención que cualquier referencia a una forma cristalina efectuada por un documento del estado del arte sin que incluya una adecuada caracterización técnica, como es el caso del documento D3, no puede entonces ser considerada como un antecedente válido del estado del arte, por cuanto a partir de la misma no sería posible efectuar la comparación que necesariamente debe hacerse al momento de efectuar el examen de nivel inventivo. Lo anterior, por cuanto un fenómeno particular que existe bajo algunas circunstancias y para algunas sustancias, de ninguna manera garantiza que, incluso con la búsqueda más diligente, se aplique a cada circunstancia particular. De esta forma, si bien es cierto que algunos compuestos cristalinos presentan el fenómeno de polimorfismo, no se puede conocer de antemano cuáles serán las formas polimórficas obtenibles para un compuesto dado, ni sus características fisicoquímicas. Por lo tanto, las posibles formas cristalinas del compuesto reclamado resultaban impredecibles con relación al número de polimorfismos, su estabilidad y su comportamiento. De esta forma, una forma cristalina que presente propiedades mejoradas como es el caso de la presente invención comprende una



invención en sí, la cual, de acuerdo con su naturaleza intrínseca, cumple con el requisito de nivel inventivo.

Por las anteriores razones, respetuosamente debemos apartarnos de la decisión adoptada por su Despacho en la resolución impugnada, toda vez que claramente la misma se encuentra motivada indebidamente y se aplica una regla jurídica que no se encuentra consagrada en nuestro ordenamiento jurídico.

5.1.5 Examen de patentabilidad efectuado comparando la invención con el documento citado

El Examinador de la presente solicitud afirma que una persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría motivación suficiente en los conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D3, para modificar así el compuesto enseñado en D1, para determinar la existencia de otra forma cristalina para el mismo compuesto. Igualmente, indica que la forma cristalina reclamada no representa un avance técnico real o un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado con la misma no fue demostrado, ya que no se presentó ensayo o prueba alguna que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina reclamada.

A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo, ya que el Examinador ha limitado su análisis de patentabilidad a afirmar que la forma polimórfica específica reivindicada en la presente solicitud presenta simplemente unos datos de DRX diferentes a la de la forma cristalina conocida en el estado del arte ignorando los argumentos y las pruebas experimentales aportadas previamente, específicamente la tabla No. 2 de la memoria descriptiva y argumentos incluidos en el memorial radicado el 24 de Enero de 2012.

La constatación de que el Despacho ha reconocido la existencia de propiedades diferentes del compuesto reivindicado frente al del estado del arte, junto con lo indicado en el numeral anterior, es precisamente el fundamento de que un estudio adelantado conforme al método problema-solución y al Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, hubiera llevado al Examinador a concluir que la presente invención si tiene nivel inventivo. Así, se solicita atentamente tener en consideración nuevamente la siguiente información:

Inicialmente, y frente a la afirmación de su Despacho en la que se indica que una persona versada en la materia encontraría motivación suficiente en el estado del arte para buscar una nueva forma cristalina del maleato de asenapina, se desea demostrar que este no es el caso de la presente solicitud, ya que por un lado, el proceso de preparación de la forma monoclinica del compuesto en cuestión es más fácil que la preparación de la forma ortorrómbica por precipitación cristalina clásica, la cual requiere de un control cuidadoso de las condiciones de cristalización.



Adicionalmente, se desea poner de presente que la forma monoclinica de dicho compuesto presenta perfiles de solubilidad deseables, incluso superiores a los observados para la forma ortorrómbica. Como prueba de lo anterior, se presenta a continuación parte de un reporte técnico interno del Solicitante en el que se compara la solubilidad de las formas ortorrómbica y monoclinica del maleato de asenapina en saliva sintética (preparación a partir de gelatina y manitol):

Tabla 1. Solubilidad y pH de las formas ortorrómbica y monoclinica de asenapina

	Solvente	Monoclinica	Ortorrómbica
Solubilidad	Gelatina / Manitol ¹⁾	7,9 (7,5 – 8,1) ²⁾	6,0 (5,6 – 6,3) ²⁾
pH (de la solución posterior a la disolución de la muestra)	Gelatina / Manitol ¹⁾	5,0-5,2	5,1-5,3

¹⁾ Solución de 4% de gelatina y 3% de manitol en agua
²⁾ Rangos determinados a partir de varias pruebas, g/mL

A partir de la tabla anterior, se puede observar que la forma monoclinica demuestra una solubilidad 30% superior a la solubilidad de la forma ortorrómbica, con una variación despreciable en el pH, lo que significa que la concentración de ácido maleico es mayor cuando la forma monoclinica se disuelve, en la medida que dicha forma es más soluble de acuerdo a la prueba de solubilidad realizada.

Así mismo, la forma cristalina ortorrómbica del maleato de asenapina se disuelve más lentamente que la forma monoclinica cuando esta se prepara en forma de tabletas, como se puede observar a partir de la tasa de disolución intrínseca calculada para ambas formas. Para el cálculo de dicha tasa se obtuvieron inicialmente los perfiles de la concentración en función del tiempo, los cuales mediante un balance de masa simple, se modificaron en los perfiles de masa disuelta en función del tiempo. La pendiente (rc) del ajuste linear del perfil corresponde a la tasa de disolución. La tasa de solución intrínseca se calcula entonces con la fórmula:

$$\Phi_{int} = \frac{rc}{A}$$

en donde:
 Φ_{int} es la tasa de disolución intrínseca, y
A corresponde al área de contacto de la tableta en un medio de disolución.

La tabla 2 muestra los valores de la tasa de disolución intrínseca de las muestras calculada de acuerdo a los estándares farmacéuticos en el protocolo de disolución de paleta.

Tabla 2. Tasa de disolución intrínseca para tabletas que incorporan las formas ortorrómbica y monoclinica de maleato de asenapina

Forma Cristalina	Tasa de disolución intrínseca (mg/m ² · s)	
	pH = 4	pH = 7
Monoclínico	234 (22%)	135 (85%)
Ortorrómbico	133 (37%)	123 (64%)



Así, se tiene que para la administración sublingual en la que el compuesto se disuelve en saliva, la persona versada en la materia se vería motivada a seleccionar la forma monocíclica del compuesto en cuestión basada en su solubilidad de tasa de disolución superior. De esta manera, y contrario a lo afirmado por su Despacho, no existe motivación alguna en las enseñanzas de las anterioridades citadas, a encontrar una nueva forma cristalina del compuesto reclamado para su administración sublingual.

Por otro lado, y con respecto a la falta de prueba que demuestre las ventajas de la forma reclamada, se llama nuevamente la atención de su Despacho a los datos incluidos en la tabla 2 de la memoria descriptiva, a partir de los cuales es posible concluir que la forma de maleato de asenapina reclamada resulta superior a la forma monoclinica frente a la estabilidad del compuesto. Lo anterior, ya que las muestras de cristalización C1 y C2, correspondientes a la forma monoclinica del maleato de asenapina, tiende a convertirse en otra forma cristalina y en cantidades variables al ser micronizadas, dependiendo de las condiciones a las cuales se somete el compuesto (ejemplos 9 a 11). Ahora bien, y como es de conocimiento de una persona del oficio normalmente versada en la materia, el cambio de forma al someterlo a una operación como la de micronización, común en las preparaciones de formulaciones farmacéuticas demuestra la inestabilidad de la forma en cuestión, y hace cuestionar su uso como medicamentos, ya que la modificación puede llevar a variaciones sobre la cantidad efectiva finalmente administrada al paciente, y por lo tanto, sobre el efecto farmacéutico alcanzado.

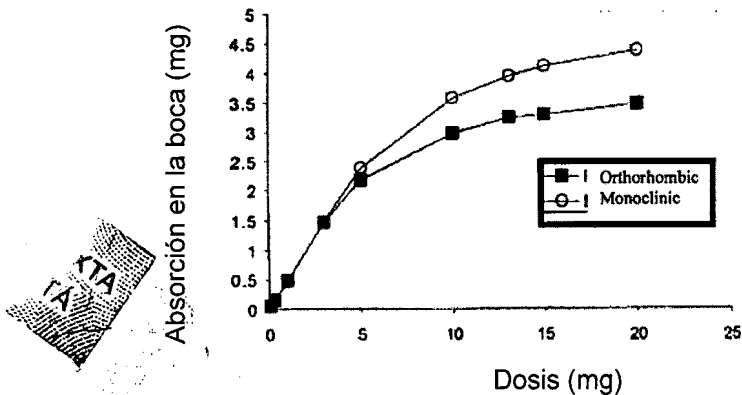
Por su parte, los ejemplos 12 a 15 demuestran que contrario a lo antes conocido, la forma ortorrómbica de maleato de asenapina mantiene su forma, incluso después de la micronización, lo que demuestra la estabilidad requerida para su formulación como un medicamento, independientemente de las operaciones físicas a las que se someta el compuesto.

Ejemplo	Muestra de Cristalización	D95 (µm)	DSC	Polimorfo	Muestra de Micronización	D95 (µm)	DSC	Polimorfo
9	C1	199	140.6	monoclínico	M1	<12		>95% ortorrómbico
10	C2	221	141	monoclínico	M2	<14	141	>95% monoclínico
11	C2		141	monoclínico	M3	<16	138	80% ortorrómbico, 20% monoclínico
12	C3		139.1	ortorrómbico	M4	<9	138.2	>95% ortorrómbico
13	C4		139.2	ortorrómbico	M5	<6	139.2	>95% ortorrómbico
14	C5	30-100	139.9	ortorrómbico	M6	<10	139.9	>95% ortorrómbico
15	C6		139.2	ortorrómbico	M7	<12	139.2	>95% ortorrómbico

Igualmente, se desea traer a colación el hecho que mi Representada determinó durante la ejecución del invento bajo estudio, que al modificar la dosis de administración de un nivel terapéutico del compuesto (sublingualmente de 5 mg o más), de manera inesperada la respuesta se estabilizaba cuando la dosis de administración superaba los 3 mg de la forma ortorrómbica, mientras que los niveles de la forma monoclínica continúan aumentando a medida que aumentaba la dosis. Lo anterior puede ser observado en la figura 3 presentada a continuación:



Figura 3 – Dosis / Respuesta Linear de las formas monoclinica y ortorrómbica



Así, resulta claro que no es posible alcanzar una dosis consistente a partir de la forma monoclinica del maleato de asenapina en la población de pacientes, ya que la formulación sublingual a partir de esta forma específica puede llevar a una sobredosis del compuesto causada por el aumento continuo de la solubilidad de este, más aun si se tiene en cuenta la inestabilidad de la forma discutida con anterioridad. Sorprendentemente, al seleccionar la forma cristalina menos soluble con su estabilidad superior para ser usada en una tableta de administración sublingual, se alcanza una concentración consistente del compuesto en la saliva.

Con base en lo anterior, el uso de la forma cristalina ortorrómbica proporciona una absorción sublingual de asenapina uniforme en la población de pacientes, a pesar de las variaciones en la cantidad y saliva en los pacientes. Por el contrario, si una persona buscara ajustar la cantidad de la forma monoclinica en una tableta para alcanzar la misma absorción por administración sublingual, el hecho que esta tienda a convertirse en la forma ortorrómbica menos soluble, puede llevar al suministro de una cantidad menor del compuesto, y por lo tanto subformulando al paciente. Igualmente, si se buscara compensar la dosis posterior a la modificación, se corre el riesgo de sobredosis en ciertas partes de la población que lo toma. Por lo tanto, se puede concluir que la forma monoclinica del maleato de asenapina, la única forma conocida en el momento de presentación de la presente solicitud, resultaría inapropiada para su uso comercial en un producto de administración sublingual, debido a su potencialidad de variabilidad y biodisponibilidad en la población de paciente.

Así las cosas, resulta claro que los documentos D1 y D3 no presentan indicios suficientes que lleve a una persona versada en la materia a obtener la forma cristalina ortorrómbica de maleato de asenapina de acuerdo a la presente invención, puesto que la forma cristalina según la invención bajo estudio permite una absorción sublingual consistente y estable del compuesto, y porque las enseñanzas de los documentos citados no llevarían a buscar una nueva forma del compuesto.

Por lo tanto, contrario a las consideraciones del Examinador, una persona versada en la materia no tendría ningún incentivo a considerar dichos documentos al estar enfrentado al problema que se presenta en la solicitud. De esta manera se desvirtúa lo manifestado por su Despacho con respecto a que la presente invención no había superado un prejuicio técnico y por ende, queda acreditado el nivel inventivo de la misma.

Por otro lado, y con relación al método de preparación de la forma ortorrómbica cristalina de acuerdo a la reivindicación 7, dicho método se caracteriza porque comprende las etapas de: proporcionar una solución de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato en una mezcla de etanol/agua en una proporción de volumen del 9:1, y enfriar la solución lentamente revolviendo para precipitar los cristales ortorrómbicos.

Por su parte, la anterioridad D1 enseña el compuesto de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7] oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato, sin identificar las condiciones necesarias para la obtención de la forma ortorrómbica del mismo. Igualmente, aunque D3 define el fenómeno de polimorfismo, este falla en enseñar una secuencia de cristalización y el uso específico de solventes y operaciones físicas que permitan la obtención de una nueva forma cristalina de un compuesto dado, ya que como fue mencionado con anterioridad, si bien es cierto que algunos compuestos cristalinos presentan el fenómeno de polimorfismo, no se puede conocer de antemano cuáles serán las formas polimórficas obtenibles para un compuesto dado, sus características fisicoquímicas, o el mecanismo de obtención de las mismas

Ahora bien, el Examinador afirma en la página 8 de la resolución impugnada que un experto en la materia encontraría la sugerencia o motivación suficiente para lograr la materia reivindicada aplicando los conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D3, al compuesto trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7] oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato enseñado en D1, junto con las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece por ejemplo Helman José, en su Farmacotécnica teórica y práctica. La anterior afirmación del Señor Examinador es un indicio claro de la existencia de nivel inventivo, ya que como es descrito en el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad³, se considerará que hay nivel inventivo si existe la necesidad de más de dos documentos para la evaluación de este requisito.

No obstante, y en caso tal que el experto combinara las enseñanzas de los tres documentos mencionados por el Examinador, resulta claro que la combinación de estos no permite lograr un proceso en el que se proporciona una solución de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7] oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato en una mezcla de etanol/agua en una

³ "Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad". Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura Para La Propiedad Industrial, Dirección De Nuevas Creaciones. Bogotá D.C., Colombia. Página 74.

proporción de volumen del 9:1, y se enfria la solución lentamente revolviendo para precipitar los cristales ortorrómbicos.

Por último, se desea poner de presente que aunque nos encontramos de acuerdo con la soberanía y autonomía de su Oficina para realizar el examen de patentabilidad de las solicitudes de patentes, consideramos relevantes tener de presente que la solicitud bajo estudio ha sido otorgada recientemente por la Oficina de Patentes Peruana.

5.2. Conclusión

En línea con los argumentos presentados y con las disposiciones de la legislación actual en materia de patentes, consideramos que el estudio de patentabilidad no fue correctamente realizado y que contrario a lo que afirma el Examinador, la forma cristalina de maleato de asenapina y su método de preparación reivindicados sí presentan nivel inventivo, teniendo en cuenta que la presente invención responde a una necesidad, presenta ventajas reales frente a la estabilidad y absorción constante sublingualmente, y que las enseñanzas de la anterioridad citada no lleva a un técnico versado en la materia a resolver el problema acá planteado y a obtener la presente invención, ya que no enseñan o sugieren las características técnicas esenciales relacionadas con la misma. Por lo tanto es claro que a partir de la anterioridad citada no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la nueva forma cristalina acá reivindicada.

Por lo tanto, la decisión tomada en este sentido debe ser revocada, dado que la solicitud en estudio cumple con los requerimientos de patentabilidad tal como exige la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

VI. PETICIONES

Ruego a Usted entonces, lo siguiente:

6.1. Petición Principal:

6.1.1 Revocar la Resolución No. **19450** de fecha 29 de Marzo de 2012.y en su lugar:

Declarar infundada la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM S.A.

Conceder el privilegio de patente de invención para **“FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA”** a favor de **MSD OSS B.V.**

6.2. Petición Subsidiaria:

6.1.2 Revocar la Resolución No. 19450 de fecha 29 de Marzo de 2012.y en su lugar:

Declarar infundada la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM S.A.

Conceder parcialmente el privilegio de patente de invención para "**FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA**" a favor de **MSD OSS B.V.**, para las reivindicaciones cuya patentabilidad se haya demostrado en la vía gubernativa.



VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RECURRENTE

El nombre y la dirección del recurrente son:

MSD OSS B.V.
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss.
Países Bajos.

ANEXOS

Copia del título de patente concedido por Perú.



VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

Luiz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-19045-843-004-7
COLO-00299-841-015-9
COLO-00299-264-003-3
LLG\LLG\ID-216145\WPC19045
No. M-2012-216145\LLG

04 MAY 2012

Señor Alejandro
Suarez Salazar

31215634X
TP # 23555

Y en constancia de lo anterior, en el proceso de tramitación de (nro) 1111, que el congreso de la república, en la ciudad de Bogotá, D.C., en constancia se firma esta diligencia.

Señor Alejandro Salazar
TP # 23555 CSJ



Registro de la Propiedad Industrial

Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías

TITULO N° 5847

La Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Indecopi certifica que por mandato de la Resolución N° 001790-2009/DIN-INDECOPI de fecha 30 de diciembre de 2009, ha quedado inscrita en el Registro de Patentes de Invención, la siguiente invención:

Denominación : FORMA CRISTALINA ORTORROMBICA DEL
MALEATO DE ASENAPINA EN EL TRATAMIENTO
DE ESQUIZOFRENIA

Clasificación : C07D 491/04; A61K 31/407

Solicitud : 000377-2006

Fecha de Presentación : 06 de abril de 2006

Fechas de Prioridades : 14 de abril de 2005; 07 de abril de 2005

Titular : N.V. ORGANON

País : Países Bajos

Inventor : GERHARDUS JOHANNES HEERES

Vigencia : 06 de abril de 2026



BRUNO MÉRCOR VALDERRAMA
Director de Invenciones y
Nuevas Tecnologías
INDECOPI