

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575- -00019-0000

Fecha: 2014-08-11 16:50:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 27

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

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

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-134.575

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS Y OTRAS FORMAS DE LAS SALES DE ÁCIDO LÁCTICO DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL]-1H-QUINOLIN-2-ONA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2007/000192

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 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 38936, notificada por edicto desfijado el 01 de agosto de 2014.

1. ANTECEDENTES

- La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 20 de diciembre de 2007, con Capítulo Reivindicatorio original de 77 reivindicaciones.
- La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) emitió el primer examen de fondo notificado por fijación en la lista No. 358 del 23 de septiembre de 2011, correspondiente al Oficio No. 15139, objetando el nivel inventivo de la presente invención.
- En respuesta al primer examen de fondo, el 14 de diciembre de 2011 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 21 reivindicaciones.

- La SIC por medio de la Resolución No. 36491, notificada por edicto desfijado el 18 de julio de 2012, niega las Reivindicaciones 1 a 21 por supuesta falta de nivel inventivo.
- El 26 de julio de 2012 presenté un Recurso de Reposición en contra de la Resolución No. 36491, donde solicité la revocatoria de dicha Resolución, y que en su lugar se emitiera un segundo examen de fondo, puesto que se violó el debido proceso al incluir nuevos documentos y nuevos argumentos (referentes al nivel inventivo) que no habían sido elevados durante el trámite y que no se pudieron controvertir en el momento procesal adecuado.
- La SIC por medio de la Resolución No. 23929 del 29 de abril de 2013 resolvió revocar la decisión contenida en la Resolución No. 36491 del 15 de junio de 2012, y enviar el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones para efectuar un nuevo examen de patentabilidad.
- La SIC emitió el segundo examen de fondo, notificado por fijación en lista No. 044 del 05 de noviembre de 2013, correspondiente al Oficio No. 20851, objetando el nivel inventivo de la presente invención.
- En respuesta al segundo examen de fondo, el 13 de marzo de 2014 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 13 reivindicaciones.
- La SIC por medio de la Resolución No. 38936, niega las Reivindicaciones 1 a 13 por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

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 Modificado adjunto**, o aquellas que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

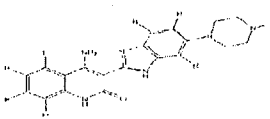
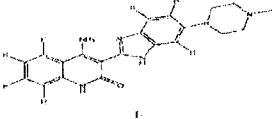
3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 13 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.

3.1 a- La SIC insiste en que la patente WO2004/043389 (D1) y el artículo “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”¹ (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención como se reclama en las Reivindicaciones 1-10 y 13.

Una vez más, la SIC argumenta que D1 divulga la sal de ácido láctico del compuesto 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazinil)-1*H*-bencimidazol-2-il]-1*H*-quinolin-2-ona (página 52, ejemplo 7), así como composiciones farmacéuticas del mismo, especialmente en forma de tableta, comprendiendo excipientes comunes como azúcares, diluyentes, lubricantes, perseverantes antioxidantes, disgregantes, que pueden resultar en formulaciones de acción corta, liberación rápida, acción prolongada, y liberación sostenida (párrafos 69, 77, 78).

La SIC presenta la siguiente tabla comparando las características esenciales de D1, D2 y la Reivindicación 1:

Características esenciales	D1	D2
 Un monohidratado de una sal de ácido láctico de un compuesto de (fórmula (I)).	 Lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4- metilpiperazin-il)-1 <i>H</i> - bencimidazol-2-il]-1 <i>H</i> - quinolin-2- ona (fórmula (1))	Preparación de un sólido cristalino de compuestos por tecnologías de cristalización de alto rendimiento (HT).
que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2 theta grados: 17.6°, 19.3°, 26.0°, 23.3°, 23.5°, 28.2°, 11.9°, 16.1°, 18.5°, 10.2°, 12.9°, 11.3°, 11.6°, 15.3°, 15.6°, 22.3°, 23.9°, 26.0°, 28.2°, 29.3°, 29.8°, 30.7°, 32.2°, 32.6°, 33.1°, 34.3°	No menciona	Se refiere a polimorfos, que son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto químico. Sin embargo, las diversas formas de sal, co-cristal, hidratos, solvatos también son susceptibles a estudiar en los sistemas de cristalización HT, esta diversidad impacta en la estabilidad y biodisponibilidad, así como consideraciones de desarrollo, tales como definición de proceso, diseño de la formulación.

El Despacho concluye que “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el sólido revelado en D1 consiste en que el polimorfo cristalino reivindicado en la presente solicitud se encuentra en estado hidratado y presenta un patrón de difracción de rayos X como el definido en la reivindicación 1 (...)”² (énfasis fuera del texto), en donde “El efecto que logra el incluir estas diferencias (...) es que la forma cristalina de la reivindicación 1 presenta mejores propiedades de higroscopicidad”³ (énfasis fuera del texto). Para la SIC, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es “cómo obtener una forma cristalina alternativa de la sal de ácido láctico

¹ Morissette, S.L. et.al, Advanced Drug Delivery Reviews, 2004, vol. 56, páginas 275-300

² Resolución No. 38936, notificada por edicto desfijado el 01 de agosto de 2014, página 4, punto 2.

³ Ibíd., página 4, punto 3.

del compuesto 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1Hquinolin-2-ona con mejores propiedades de higroscopicidad⁴ (énfasis fuera del texto).

No obstante, el Despacho asevera que el análisis de sorción dinámica de vapor aplicado a la forma cristalina de la presente invención “no presenta datos y el estadístico de prueba que le permitan concluir que la forma B no absorbe agua para formar un hidrato superior, que el hidrato fue eliminado por completo bajo nitrógeno (0% de humedad relativa) y que al 50% de humedad relativa muestra que la pérdida de agua previa fue reabsorbida, para concluir que la forma B refleje las propiedades de un hidrato de canal típico”⁵ (énfasis fuera del texto), y que además “el diagrama de difracción de rayos X en polvo para la forma B (...), no permite concluir que el comportamiento higroscópico(...) represente el efecto técnico asociado al polimorfo”⁶.

Asimismo la SIC sostiene que D2 enseña nuevas estrategias para acelerar el desarrollo farmacéutico y capturar la diversidad de formas sólidas de sustancias farmacéuticas, que llevaron al desarrollo del método high-throughput, e igualmente argumenta que “el polimorfismo es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico, ya que de no realizarse podrían presentarse casos de inestabilidad o falta de efectividad de los medicamentos preparados con dichos polimorfos”⁷ (énfasis fuera del texto), por lo que en el estado de la técnica se enseña el empleo de rigurosos trabajos para determinar la existencia de polimorfos, sus grados de estabilidad, y la determinación de diferentes propiedades de interés (solubilidad, método de preparación, estabilidad térmica, efectos de micronización, etc.), según la Farmacia Remington⁸. A su vez, el Despacho sostiene que “para una persona versada en la materia sería obvio que una molécula que ya es conocida pueda presentar una nueva forma cristalina con propiedades de higroscopicidad diferentes”⁹ (énfasis fuera del texto), pues D1 ya divulga el compuesto del cual se obtiene el cristal de la presente invención, y que la presente invención “no presenta un avance técnico real y no representa un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto técnico asociado fue previsto por los documentos D1 y D2, por los cuales se tendría una motivación razonable de encontrar formas cristalinas alternativas”¹⁰ (énfasis fuera del texto).

Adicionalmente, la SIC resalta que en la Descripción de la presente invención “no se encontró algún ensayo que permitiera determinar ventajas reales de la forma B de la solicitud, (...) ya que no se presentan los resultados de los estudios que demuestran la mayor efectividad de

⁴ Ibid., página 4, punto 4.

⁵ Ibid., página 4, punto 5, primer párrafo.

⁶ Ibid., página 5, punto 5, segundo párrafo.

⁷ Ibid., página 5, punto 6, segundo párrafo.

⁸ Farmacia práctica de Remington 76. Preformulación polimorfismo pág. 1912-1920 1987

⁹ Resolución No. 38936, op. cit., página 5, punto 6, tercer párrafo.

¹⁰ Ibid., página 5, punto 6, cuarto párrafo.

medicamentos preparados con la forma B reclamada frente a los ya conocidos y por tanto un efecto inesperado asociado al mismo¹¹ (énfasis fuera del texto).

En conclusión, la SIC determina que la invención reclamada en las Reivindicaciones 1-10 y 13 son obvias según las enseñanzas del arte previo, en tanto D1 divulga el compuesto del cristal reclamado y D2 enseña métodos de cristalización, por lo que la persona medianamente versada en la materia determinaría “la existencia de la forma B reivindicada en la presente solicitud, con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino con características de higroscopicidad diferentes”¹² (énfasis fuera del texto).

b- En cuanto a las Reivindicaciones 11 y 12, la SIC sostiene que no son inventivas frente a D1 y D3, y muestra la siguiente tabla comparando las características de D1 y la invención:

Características esenciales	D1
Un método para preparar el hidrato de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende:	Método de preparación del compuesto lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -1il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona
Suspender una forma anhidra cristalina de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula(i) en una solución que comprende agua y un solvente orgánico, a una temperatura de 20°C a 60°C, donde dicha agua está presente en dicha solución en una cantidad del 5% hasta 20% en volumen y dicho solvente orgánico comprende alcohol, una cetona, un nitrilo orgánico o una mezcla de los mismos.	Se hace reaccionar la molécula base con un ácido láctico en solución agua/etanol (agua en una proporción del 22%), y después de la reacción, se cristaliza el sólido utilizando un esquema de temperaturas entre 60°C y 80°C
Donde dicha forma cristalina de sal de ácido láctico del compuesto de fórmula 1 o un tautómero del mismo que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos en términos de grados 2 theta en 5.7° y 25.9°	No se menciona

El Despacho concluye que “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11, y el proceso divulgado en D1 consiste en que la forma de partida es una forma anhidra cristalina de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula (I) (con) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos (...) en 5.1° y 25.9°¹³ (énfasis fuera del texto), en donde “El efecto logrado (...)consiste en la obtención de la forma B del lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -1-il)-1H-bencimidazol-2-il]- 1H-quinolin-2-ona”¹⁴ (énfasis fuera del texto). Para la SIC, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es “cómo modificar el proceso conocido en D1 para obtener la forma B del lactato de 4-amino-5-fluoro-3- [6-(4-metilpiperazin-lil) 1-H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona”¹⁵.

¹¹ Ibid., página 6, punto 6, quinto párrafo.

¹² Ibid., página 6, punto 6, sexto párrafo.

¹³ Ibid., página 7, segundo párrafo.

¹⁴ Ibid., página 7, tercer párrafo.

¹⁵ Ibid., página 7, cuarto párrafo.

Sin embargo, según el Despacho, “D3 enseña que habiéndose determinado que una molécula puede existir en más de una forma cristalina, se establecen las condiciones para producir cada una de ellas, y de este modo, mantener las condiciones de cristalización apropiadas para asegurar una materia prima uniforme”¹⁶, además de lo mencionado anteriormente.

De esta manera, la SIC concluye que la persona medianamente versada en la materia encontraría motivación suficiente para desarrollar el cristal de la invención, “más aún con conocimiento del fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y por modificación de parámetros adicionales como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc., con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada”¹⁷ (énfasis fuera del texto), por lo que el método reclamado no resulta inventivo.

c- En respuesta a mis argumentos contenidos en mi respuesta al segundo examen de fondo, la SIC señala inicialmente que la nueva Reivindicación 4, perteneciente al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado en respuesta al segundo examen de fondo, contiene un pico sobre los 5.3° en su difracción de rayos X, lo que no hace parte del patrón de difracción de la materia reclamada.

Asimismo, el Despacho señala lo siguiente:

“para una persona versada en la materia sería obvio que una molécula que ya es conocida pueda presentar otra forma cristalina con propiedades de higroscopicidad diferentes, correspondiendo estos resultados simplemente a la evaluación de una propiedad fisicoquímica de una nueva forma cristalina (...) y no es posible afirmar que se haya resuelto algún problema técnico, debido a que el compuesto lactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-lil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, su actividad terapéutica y su utilidad en la preparación de formulaciones farmacéuticas (...) ya se habían dado a conocer, de manera que no era inesperado”¹⁸ (énfasis fuera de texto);

“el establecimiento o la determinación de ciertas propiedades fisicoquímicas de un nuevo cristal es una labor rutinaria en formulación farmacéutica, por lo tanto, en el presente caso, la forma cristalina B (...) carece de un efecto técnico inesperado o sorprendente”¹⁹ (énfasis fuera de texto);

¹⁶ Ibíd., página 7, quinto párrafo.

¹⁷ Ibíd., página 7, octavo párrafo.

¹⁸ Ibíd., página 8, séptimo párrafo.

¹⁹ Ibíd., página 8, séptimo párrafo.

“esta Oficina responde que la posibilidad de obtener polimorfos de un determinado compuesto es plenamente del conocimiento común de la persona del oficio medianamente versada en la materia (y) que no se requiere ningún tipo de literatura especializada en fenómenos de cristalización para llevar a cabo la invención aquí reclamada”²⁰ (énfasis fuera de texto);

“esta Oficina responde que el análisis de Nivel inventivo no se realizó basándose en si es era o no posible obtener la invención reclamada sino mediante un análisis de la materia reclamada a través de la metodología se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (...) la cual da como resultado la obviedad según los documentos que constituyen el arte previo y el conocimiento común”²¹ (énfasis fuera de texto); y

“no se encontró algún ensayo que permitiera determinar ventajas reales de la forma B de la solicitud, (...) ya que no se presentan los resultados de los estudios que demuestran la mayor efectividad de medicamentos preparados con la forma B reclamada y por tanto un efecto inesperado asociado al mismo”²² (énfasis fuera de texto).

3.2. a- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 13 de marzo de 2014, donde se modificó el pico de 5.3° a 15.3° en la Reivindicación 4, ya que éste correspondía a un error evidente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Simplemente corresponden a una modificación asociada a un error tipográfico.

De esta manera, considero superada la objeción elevada por el Despacho en cuanto al pico de la difracción de rayos X de la Reivindicación 4 que no encontraba soporte en el difractograma del cristal reclamado.

²⁰ Ibid., página 9, segundo párrafo.

²¹ Ibid., página 9, tercer párrafo.

²² Ibid., página 9, quinto párrafo.

b- Ahora bien, me permito resaltar que, durante la determinación del nivel inventivo de una solicitud de patente se debe analizar objetivamente el arte previo, sin influencia del conocimiento que ya se tiene por parte de la invención que se pretende evaluar²³. El nivel inventivo de la presente invención se entendería mejor si la SIC enfoca primero su atención en la comprensión del problema superado y la solución suministrada en ese momento por el solicitante, y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ya ha sido resuelto. Con el fin de minimizar ese riesgo, se realiza el método problema-solución, el cual se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y se realiza de acuerdo a la metodología descrita por la Dra. Sofia Papatoma en su presentación titulada "Patenting Polymorphs at the European Patents Office"²⁴, utilizado por el Despacho en la resolución aquí recurrida, que igualmente se encuentra contemplada por la Guía de Patentes de la SIC²⁵:

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

De acuerdo con los lineamientos del trabajo de la Dra. Papatoma²⁶ y la SIC²⁷, el arte previo más cercano es un documento que divulgue el mismo compuesto, así defina o no una estructura cristalina particular del mismo (es decir, que el arte previo contenga el compuesto en forma amorfa o en una estructura cristalina a la del invento, o no defina la forma sólida en la que se encuentra), y que además presente las características técnicas (por ejemplo, físicas, biológicas, entre otras) más cercanas.

Así, el Despacho define a D1 como el arte previo más cercano, pues divulga métodos para el tratamiento del cáncer, los cuales comprenden administrar una cantidad efectiva del compuesto 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tautómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos tautómeros, para proveer cierta concentración máxima del compuesto en la sangre del paciente (párrafo 12), donde las sales pueden ser formadas con una bases y ácidos inorgánicos, orgánicos o aminoácidos (párrafo 36), y específicamente se divulga la preparación de la sal de ácido láctico del compuesto (Ejemplo 7).

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

²³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2014. Sección 2.13.5.1, página 131.

²⁴ Papatoma, Sofia, Patenting Polymorphs at the European Patent Office, 2006, disponible en (<http://medical.wesrch.com/page-summary-pdf-ME1XXFXMHJWLR-patenting-polymorphs-in-europe-1>)

²⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, Sección 3.4.7, páginas 183-187.

²⁶ Papatoma, *op. cit.*, diapositiva número 19.

²⁷ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, Sección 3.4.7, punto 1, página 183.

En el presente caso, aunque en D1 se enseñe la sal lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona, dicho documento no enseña específicamente la Forma cristalina B del compuesto en cuestión, como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente invención. Así, si se realiza la matriz que sugiere la Guía de la SIC, tendríamos:

Características esenciales	D1
monohidrato de lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona	Ejemplo 7 enseña el lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona
que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2θ en 17.6°, 19.3° y 26.0°.	No menciona

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

El cristal reclamado presenta propiedades mejoradas de higroscopicidad, tal y como lo reconoce la SIC en el planteamiento del problema técnico objetivo a resolver por la Reivindicación 1 y sus dependientes (como lo resalté anteriormente), que además se encuentran reflejadas en mi respuesta presentada al segundo examen de fondo. Particularmente, los resultados mostrados a continuación corresponden al contenido de agua en peso para el compuesto divulgado en D1 (Forma A) y el de la presente invención (resultados de la termogravimetría), y el análisis de la difracción de rayos X (XRPD) a diferentes condiciones de humedad (45%, 75% y 92% de humedad relativa):

	Forma divulgada en el Ejemplo 7, D1 (Forma A)		Forma B	
	TG	XRPD	TG	XRPD
45% HR	< 0.05%	A	3.5%	B
75% HR	< 0.05%	A	3.6%	B
92% HR	1.5%	A + picos a 3.5°, 7°	3.7%	B

Los resultados asociados al contenido de agua (TG) revelan que el cristal de la presente invención no sufre cambios significativos en su contenido de agua, a diferentes condiciones de humedad relativa. Específicamente, el contenido de humedad del cristal reclamado varía sólo en un 0.1% a diferentes condiciones de humedad relativa (un aumento de alrededor de 2.8%), mientras que el compuesto divulgado en el arte previo sí sufre cambios significativos en su contenido de humedad, aumentando alrededor de un 3000% a un 92% de humedad relativa. Esta diferencia significativa en las propiedades de higroscopicidad entre el cristal reclamado y el producto del arte previo no sólo implica un simple cambio en el contenido de agua, sino que también afecta la estabilidad del producto, tal y como se muestra en la columna de Rayos X, donde el compuesto de D1 sufre cambios en su difractograma, mientras que el cristal de la presente invención no sufre ningún cambio en su difractograma, independientemente de las condiciones de humedad relativa.

Estos resultados demuestran a todas luces que la Forma B es mucho más estable que la Forma A bajo diferentes condiciones de humedad, toda vez que al someter las muestras a una condición de humedad superior al 90%, la Forma A experimenta una drástica modificación en su estructura y su contenido de agua, mientras que la forma B de la invención conserva su identidad y el contenido de agua de la misma permanece prácticamente inalterado.

La inesperada estabilidad de la forma B evidencia que el compuesto reivindicado es altamente resistente al cambio polimórfico, como se menciona en la página 105 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, en donde se explica que además de no absorber agua adicional para formar un hidrato superior, la forma B, en caso de ser completamente deshidratada (en un ambiente de 0% de humedad relativa), conserva su identidad y estructura intactas. Es decir, la forma B (reclamada por la presente solicitud), al actuar como un hidrato de canal típico es mucho más estable comparado con otros polimorfos del mismo compuesto dado que no hay interacciones significativas entre la estructura del polimorfo y el agua circundante.

Al respecto, me permito resaltar que el Despacho, a pesar de reconocer las propiedades de higroscopicidad mejoradas de la presente invención, según lo plantea en el problema técnico a resolver, posteriormente establece que “no (se) presenta(n) datos y el estadístico de prueba que le permitan concluir que la forma B no absorbe agua para formar un hidrato superior”⁵ (énfasis fuera del texto), esto es, no existe una evidencia estadística que permita concluir que los datos presentados son realmente verídicos, cuando los datos presentados claramente evidencian que la Forma B no fue alterada físicamente bajo ninguna condición de humedad relativa, según la columna de rayos X.

Asimismo, la carencia de información estadística solicitada por el Despacho parece ser asociada a dudas personales del Examinador respecto a la veracidad de los resultados proporcionados en respuesta al segundo examen de fondo, que es un requerimiento totalmente inaceptable, toda vez que la Guía de la SIC menciona que “*El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica*”²⁸. De esta manera, debería citarse un documento del arte previo en el que se divulgue o por lo menos se sugiera que existen dudas experimentales respecto al comportamiento de la higroscopicidad del cristal reclamado. Por supuesto, dado que el cristal de la presente invención no existía al momento de desarrollarlo, mucho menos habría existido la enseñanza respecto a la dificultad experimental de medir sus propiedades higroscópicas. Por lo tanto, la exigencia de la SIC en cuanto a información estadística es infundada y sesgada para no reconocer los efectos inesperados de la presente invención.

De manera similar, el Despacho asevera que “*no se encontró algún ensayo que permitiera determinar ventajas reales de la forma B de la solicitud, (...) ya que no se presentan los resultados de los estudios que demuestran la mayor efectividad de medicamentos preparados con la forma B reclamada frente a los ya conocidos y por tanto un efecto inesperado asociado al mismo*”¹¹ (énfasis fuera del texto), en un intento adicional de no reconocer los efectos inesperados de la presente invención. Al respecto, me permito resaltar que la propia guía de la SIC establece que los efectos inesperados en un cristal pueden ser asociados a propiedades cristalinas (volumen molar, densidad, índice de refracción, conductividad, higroscopicidad), tecnológicas (dureza, compactación, velocidad de flujo, expansión térmica), termodinámicas (temperaturas de fusión, de sublimación, energía interna, entropía, capacidad calorífica, energía libre, potencial químico, actividad termodinámica, presión de vapor, solubilidad), espectroscópicas (vibracional, rotacional), cinéticas (velocidad de disolución, velocidad de reacción en estado sólido, estabilidad), y de superficie (tensión interfacial, hábito cristalino, distribución de tamaño de partícula)²⁹, y los efectos farmacéuticos son considerados como un simple ejemplo, más no una exigencia, de efectos inesperados³⁰, e igualmente el trabajo de la Dra. Papathoma menciona que los efectos pueden ser asociados a la biodisponibilidad, estabilidad, etc.³¹ Por consiguiente, no se entiende por qué la SIC no considera la higroscopicidad mejorada como un efecto técnico, si ésta se encuentra directamente asociada a la estabilidad del compuesto, lo que implica una mejora comercialmente explotable.

Asimismo, no existe ningún requerimiento según el cual los únicos efectos técnicos aceptables de los inventos en el campo farmacéutico sean los efectos farmacéuticos, pues el sistema de patentes

²⁸ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, página 131

²⁹ *Ibíd.* Sección 3.4.7, páginas 184-185

³⁰ *Ibíd.* sección 3.4.7, páginas 186-187

³¹ Papathoma, Sofía, *op. cit.*, diapositiva

reconoce como efecto técnico a cualquier mejora en cualquier aspecto que haga ventajoso el producto reclamado (actividad biológica, estabilidad, solubilidad, etc.). Por ejemplo, puede que se desarrolle un compuesto con una muy alta efectividad farmacéutica, pero con tan baja estabilidad que no pueda ser comercializable. Así, un compuesto más estable, así no sea más efectivo farmacéuticamente, es ventajoso en la industria y, por consiguiente, susceptible de patentabilidad (cumpliendo con la novedad y el nivel inventivo). En el presente caso, el cristal reclamado puede que presente la misma actividad farmacéutica del compuesto del arte previo, pero su mayor estabilidad, asociada a la baja higroscopicidad, lo hace ventajoso y, por ende, este debe ser reconocido como un efecto técnico que favorezca la patentabilidad del producto. De hecho, la estabilidad de un compuesto, una composición, una forma farmacéutica, etc., debe ser reconocido como un efecto técnico farmacéutico, pues dicha propiedad incide directamente en la aprobación de productos farmacéuticos para su entrada al mercado, según los requisitos de calidad de cada país (que en Colombia los impone el INVIMA).

De otra parte, no se entiende por qué la SIC sostiene que *“el diagrama de difracción de rayos X en polvo para la forma B (...), no permite concluir que el comportamiento higroscópico (...) represente el efecto técnico asociado al polimorfo”*⁶, pues evidentemente la definición estructural de un cristal, y en sí la definición estructural de cualquier compuesto o cualquier producto dentro del campo farmacéutico, no define directamente las propiedades fisicoquímicas que se puedan obtener. La persona medianamente versada en la materia comprende perfectamente que sólo con la estructura de un compuesto, de un cristal, o de cualquier otro producto farmacéutico no es posible determinar directamente sus propiedades, ya sean biológicas, termodinámicas, etc., por lo que se ve forzada a realizar mediciones y experimentos para cuantificar dichas propiedades. En otros términos, me permito resaltarle al Despacho que es bien sabido en la técnica que un cristal se encuentra perfectamente definido mediante su difracción de rayos X en polvo, pues el difractograma resultante es único para cada sólido existente. La persona medianamente versada en la materia entendería perfectamente que el cristal con una difracción de rayos X como la reclamada en el presente invento tendrá unas características particulares de higroscopicidad (entre otras propiedades) y que sólo basta con medirla para poder notar que existe un efecto técnico asociado a la estructura.

No se entiende por qué la SIC eleva este tipo de objeciones respecto a los resultados ventajosos de la presente invención, fuera de toda lógica en el campo técnico. Es decir, pareciera que la SIC buscara la manera de no reconocer los efectos inesperados de la presente invención, con el fin de rechazar *a priori* la patentabilidad de formas polimórficas. Así, me permito recordarle al Despacho que su labor no es evaluar la calidad de los datos contenidos, pues debe partir del principio de buena fe del solicitante durante el trámite de la patente. Igualmente, me permito recordarle que el sistema

de patentes reconoce que un efecto técnico es cualquier propiedad que le otorgue al producto características diferentes y no obvias a luz del arte previo. Por lo tanto, la SIC no debería cuestionar la calidad y veracidad de los efectos mejorados de la higroscopicidad del cristal reclamado, ni mucho menos **no** considerarlos como un efecto técnico, pues rechazarlos por falta de datos estadísticos no sólo se encuentra por fuera de sus funciones, limitados por la ley, sino que también sesga injustamente el trámite de la patente para que sea rechazada.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Al respecto, me permito resaltar nuevamente que la Guía de la SIC establece claramente que uno de los problemas técnicos en polimorfos suele ser obtener una forma física adicional de un compuesto conocido con propiedades diferentes o mejoradas, como propiedades tecnológicas, termodinámicas, espectroscópicas, cinéticas, de superficie, y cristalinas, entre estas últimas la higroscopicidad. Asimismo, el trabajo de la Dra. Papathoma muestra que un problema técnico para resolver en polimorfos consta de proveer nuevas formas cristalinas con propiedades mejoradas (como la biodisponibilidad, estabilidad, etc.). Por consiguiente, el problema técnico en el presente caso consiste en proveer una estructura cristalina del lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona con propiedades de higroscopicidad mejoradas.

De igual manera, para la SIC el problema técnico objetivo es “cómo obtener una forma cristalina alternativa de la sal de ácido láctico del compuesto 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona con mejores propiedades de higroscopicidad”⁴ (énfasis fuera de texto).

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.

Claramente, la presente invención no habría sido obvia a partir del arte previo, en tanto D1 **no** contiene referencia específica alguna, enseñanza o sugerencia que dicho compuesto puede presentar diferentes formas cristalinas estables de sus hidratos. Adicionalmente, D1 **no** describe su configuración estructural caracterizada mediante los patrones de difracción de rayos X que se definen en la Reivindicación 1, tampoco sugiere cómo obtener la forma cristalina específica de un hidrato de la sal de ácido láctico (Forma B), ni brinda expectativas sobre los efectos técnicos que esta forma particular proporcionaría.

Ahora bien, me permito resaltar que D2, considerado como el segundo arte previo que aporta las enseñanzas necesarias para llegar de manera obvia y evidente de las divulgaciones de D1 a la presente invención, se refiere a un método de síntesis de cristales y polimorfos, conocido como método high-throughput, que le brinda al investigador en el campo farmacéutico una ruta más rápida en el estudio de la posibilidad de existencia de distintas estructuras sólidas para un mismo compuesto. Sin embargo, este mismo documento enseña que *“los métodos ab initio para calcular el comportamiento polimórfico de los compuestos farmacéuticos ha sido un reto formidable. Inclusive en casos donde la existencia de una forma cristalina es predecible, la estabilidad relativa a otras formas cristalinas ha sido difícil de predecir con precisión. Aún más, la predicción de estructuras cristalinas de sistemas iónicos o multicomponente (por ejemplo, solvatos hidratos, co-cristales) [como es el caso de la presente invención] no ha sido posible”*³² (mi traducción énfasis fuera del texto) y *“a diferencia de las sales, que en gran parte pueden ser reclamadas con base en un entendimiento de la estructura química del compuesto y sus constantes de ionización, la existencia e identidad de hidratos, solvatos, co-cristales y polimorfos han desafiado la predicción. Por consiguiente, para obtener protección sobre estas entidades, es necesario prepararlas, identificar las condiciones para hacerlas y evaluar sus propiedades como nuevos y valiosos materiales farmacéuticos”*³³ (mi traducción énfasis fuera del texto), por lo que no es posible afirmar que D2 enseñara la existencia del sólido reclamado, mucho menos una forma de predecirlo. Además, en ninguna parte de D2 se enseña o se sugiere que la Forma B reclamada en la presente invención ciertamente exista, o que esta forma cristalina presente propiedades mejoradas de higroscopicidad. Solamente enseña que cualquier fármaco conocido puede presentar diferentes formas cristalinas, ya sea en forma de base libre, una sal, un tautómero, un hidrato o solvato, etc. Por lo tanto, D2 no brinda enseñanzas suficientes para obtener obviamente la Forma B de la presente invención.

En resumen, la persona medianamente versada en la materia, con los conocimientos de D1 y D2, no tendría forma de desarrollar obvia e inequívocamente el cristal reclamado en la presente invención, y mucho menos esperaría que esta forma tuviera una higroscopicidad mejorada, directamente asociada a la estabilidad del cristal, como lo establecí en el análisis de resultados de la presente invención.

De hecho, para que la persona medianamente versada en la materia pudiera obtener el cristal reclamado a partir de D1 y D2, se vería forzada a someter el compuesto divulgado en D1 a innumerables condiciones de reacción, variando el tipo, cantidad y mezcla de disolventes para recrystalizar, temperatura de recrystalización, tiempo de recrystalización, pH, agitación, velocidad de

³² Morissette, S.L. et.al, *op. cit.*, página 277, primer párrafo

³³ *Ibíd.* Página 296, cuarto párrafo

agitación, entre otras, sin tener ninguna guía obvia y evidente de la existencia de la Forma B de la presente invención. Posteriormente, la persona medianamente versada en la materia se vería obligada a estudiar las características higroscópicas de todos y cada uno de los cristales obtenidos, sin expectativa alguna de cuál tendrá una higroscopicidad mejorada en comparación con el compuesto de partida.

Es decir, si bien D1 divulga el compuesto de la presente invención con otra estructura cristalina, y D2 enseña métodos para ahorrar tiempo en la investigación de cristales, la persona medianamente versada en la materia se vería forzada a experimentación adicional y excesiva para obtener la presente invención. De manera similar, así la búsqueda de polimorfos sea una práctica común en el campo (al igual es común la búsqueda de nuevos compuestos, de nuevos métodos de procesamiento, etc.), este hecho no brinda ninguna luz que guía a esta persona a desarrollar el invento de manera obvia y evidente. Claramente, esta persona se vería enfrentada a un problema que requiere una exhaustiva y aparatosa experimentación, explorando las infinitas posibilidades en formación de cristales, sin ninguna guía clara para sintetizar el cristal reclamado.

Al respecto, me permito resaltar que la Guía de la SIC establece claramente que “*Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían 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*”³⁴ (énfasis fuera del texto). Por ende, y a la luz de lo expuesto previamente, la presente invención resulta inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia se vería forzada a aplicar experimentación adicional excesiva para encontrar el cristal con la estructura y propiedades del de la presente invención, pues el arte previo no lo lleva directa e inmediatamente al a Forma B aquí reivindicada.

Sin embargo, la SIC, en su desarrollo de la resolución aquí ventilada, concluye que “*para una persona versada en la materia sería obvio que una molécula que ya es conocida pueda presentar una nueva forma cristalina con propiedades de higroscopicidad diferentes*”⁹ (énfasis fuera del texto) como si el invento aquí reclamado consistiera en cualquier cristal de la sal del arte previo con cualquier comportamiento higroscópico. Es decir, la SIC, aunque plantea apropiadamente el problema técnico a resolver, no reconoce ni siquiera la identidad estructural del cristal reivindicado, mucho menos sus propiedades mejoradas de higroscopicidad y, por consiguiente, de estabilidad en sus conclusiones respecto al nivel inventivo de la presente invención.

³⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.3.12, página 130

Me permito recordarle al Despacho que la invención reclamada no es solamente una forma cristalina cualquiera del lactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona con propiedades higroscópicas distintas a las ya conocidas, sino específica y particularmente **la forma B, con higroscopicidad mejorada**.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que el cristal aquí reclamado resulta ventajoso sobre lo revelado en el estado de la técnica, que por lo demás no brindó indicación alguna de la posibilidad de desarrollar dicho cristal específico.

Si la SIC insiste en ignorar que el cristal reclamado corresponde a una derivación evidente del estado del arte, **solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa** los hechos incluidos en el arte previo que conducirían a una persona versada en el arte a desarrollar de manera obvia, evidente, directa e inmediata la forma B del monohidrato de lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona, con una certidumbre inequívoca de que ésta tendría un perfil de higroscopicidad y estabilidad ventajoso sobre el arte previo conocido.

c- Nuevamente, con el fin de analizar el nivel inventivo del procedimiento reclamado en las Reivindicaciones 11 y 12, de acuerdo con la Guía de Patentes de la SIC³⁵, se realiza el método problema-solución:

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

Efectivamente, el arte previo más cercano al método reclamado es D1, en tanto este divulga un método para obtener el lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona, que involucra los pasos de (ejemplo 7):

- I. purgar el reactor con atmósfera de N₂;
- II. agregar la 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona;
- III. agregar una solución de D,L-ácido láctico, agua (19.35% v/v) y etanol;
- IV. mezclar y agitar a 68-72°C por 15-45 minutos;
- V. filtrar la mezcla y recuperar el filtrado;
- VI. agitar y calentar a reflujo el filtrado y agregar etanol;

³⁵ Ibid. Sección 2.13.5.1, páginas 131-134

- VII. enfriar la mezcla a 64-70°C por 15-25 minutos y mantener la temperatura por 30 minutos;
- VIII. en caso de no obtener cristales, agregarlos y agitar a 64-70°C por 30 minutos;
- IX. al obtener cristales, agitar a un ritmo más bajo a 64-70°C por 90 minutos;
- X. enfriar a 0°C por 2 horas y filtrar la mezcla;
- XI. lavar el reactor y los cristales con etanol;
- XII. secar a 50°C.

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

En el presente caso, el proceso reclamado consiste en suspender la forma anhidra y cristalina del lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona, con picos en su difractograma de rayos X en 5.7° y 25.9° en una solución que comprende agua y un disolvente orgánico a 20-60°C, donde el agua está presente en 5-20%, y el disolvente orgánico comprende un alcohol, una cetona, un nitrilo orgánico o una mezcla de los mismos, por lo que la diferencia entre el arte previo y la presente invención radica en los reactivos de partida y la temperatura de reacción.

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

El método de la Reivindicación 11 conduce a la producción del monohidrato de lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona en la Forma B, la cual proporciona una mejora en la higroscopicidad y estabilidad del compuesto en comparación con el cristal del arte previo.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

El problema técnico en el presente caso consiste en desarrollar un método específico para la producción del monohidrato de lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona en la Forma B que no había sido desarrollado nunca en el arte previo.

De igual manera, para la SIC el problema técnico objetivo es “*cómo modificar el proceso conocido en D1 para obtener la forma B del lactato de 4-amino-5-fluoro-3- [6-(4-metilpiperazin-lil) 1-H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona*”¹⁵ (énfasis fuera de texto).

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.

Evidentemente, nada en D1 habría guiado a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar el proceso reclamado en la presente invención, pues no enseña y mucho menos menciona la existencia de otras formas cristalinas del compuesto en cuestión.

Ahora bien, me permito resaltar que D3, considerado como el segundo estado de la técnica que aportaría enseñanzas necesarias para llegar de manera obvia y evidente de las divulgaciones de D1 a la presente invención, simplemente da a conocer generalidades acerca de los polimorfos en el campo farmacéutico, así como ciertas técnicas de síntesis de polimorfos. Sin embargo, D3 no sugiere ni ilustra de manera explícita cómo obtener el polimorfo reclamado por la presente invención, ni motivarían a una persona medianamente versada en la materia a obtener el compuesto reclamado por la presente solicitud de manera evidente, directa e inmediata.

La SIC reconocerá que al utilizar el proceso de la Reivindicación 11 con diferentes reactivos, como se proyecta de manera general en el arte previo citado, se obtendrían indistintas formas cristalinas, sin poder predecir las propiedades o atributos particulares de ninguna de las mismas, mientras que al utilizar este procedimiento específicamente con los materiales ilustrados por la solicitud, **es posible obtener una forma cristalina estable y con higroscopicidad mejorada**, lo cual hace que su procedimiento de obtención resulte también inventivo a la luz de las propiedades de su producto.

Al respecto, me permito resaltar nuevamente que la Guía de la SIC establece claramente que “*Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían 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*”³⁵ (énfasis fuera del texto). Así, la persona medianamente versada en la materia, a partir de los conocimientos de D1 y D3, se habría visto obligada a desarrollar experimentación adicional excesiva, en tanto ninguno de los documentos le permite inmediatamente desarrollar el proceso reclamado.

Sin embargo, y de manera sorprendente, para el Despacho le resulta suficiente enseñanza que “*con conocimiento del fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y por modificación de parámetros adicionales como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc., con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada*”¹⁸ (énfasis fuera del texto), como si la formación de cristales fuese totalmente predecible para determinar las diferentes condiciones de reacción que la SIC resalta sin esfuerzo alguno.

Me permito recordarle al Despacho que es bien sabido en el campo de polimorfos que la síntesis y propiedades de los mismos no se puede predecir (enseñanza que inclusive se encuentra en D2), y la persona medianamente versada en la materia se ve forzada a desarrollar un diseño experimental, una comprobación de los resultados obtenidos, y una medición de las propiedades de los productos, sin expectativa alguna de la obtención efectiva de un cristal, y en caso de obtenerlo del tipo de estructura obtenida y sus propiedades físicas, químicas, etc. Es decir, según el Despacho, el simple hecho de saber que los cristales se pueden obtener variando las condiciones de reacción le parecen suficiente conocimiento para desarrollar un método tan específico como el de la presente invención, pero no considera que cambiar la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc., llevaría a la obtención de miles de procedimientos en los que ninguno brinda una guía para obtener el cristal reclamado.

Si este fuese el criterio para determinar el nivel inventivo de cualquier otra invención en el campo farmacéutico, ningún producto o procedimiento sería patentable, pues es conocido en el campo de la técnica que se utilizan distintos reactivos y condiciones de proceso (pH, temperatura, agitación, presión, excipientes, etc.) para desarrollar compuestos, cristales, composiciones, formas farmacéuticas, entre otros.

Adicionalmente, me permito resaltar que la Guía de la SIC menciona 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*”³⁶. Por consiguiente, con base en lo demostrado anteriormente para el caso de la Reivindicación 1, la SIC debería reconocer el nivel inventivo del proceso reclamado, pues efectivamente se obtuvo un polimorfo con un efecto inesperado.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que el procedimiento reclamado resulta inesperado sobre lo revelado en el estado de la técnica, que por lo demás no brindó indicación alguna de la posibilidad de desarrollar dicho proceso.

³⁶ Ibíd. Sección 3.4.7, página 187

Si la SIC insiste en ignorar que el proceso reclamado corresponde a una derivación evidente del estado del arte, solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa los hechos incluidos en el arte previo que conducirían a una persona versada en el arte a desarrollar de manera obvia, evidente e inmediata el proceso de síntesis de la forma B del monohidrato de lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona, a partir de su forma anhidra.

d- De otra parte, me permito insistir en que las conclusiones a las que llega del Despacho son a todas luces producto de la aplicación de un estándar de “posibilidad de alcanzar”. Según la SIC, el arte previo brinda enseñanzas suficientes para obtener “*otra forma cristalina con propiedades de higroscopicidad diferentes*”¹⁹, como si la materia reclamada correspondiera a cualquier cristal con cualquier perfil de higroscopicidad. Claramente, la persona medianamente versada en la materia sabe y entiende que si bien existe la posibilidad de obtener otras formas cristalinas de un compuesto conocido, y que sus propiedades variarán, el Despacho no puede olvidar que la presente invención no consiste en la obtención de cristales con propiedades diferentes, sino en únicamente la Forma B del monohidrato del lactato de 4-amino-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2-ona, y que particularmente tiene propiedades de higroscopicidad (y estabilidad) mejoradas.

Asimismo, el Despacho insiste en aplicar el estándar de “posibilidad de alcanzar” al concluir que D3 “*enseña que habiéndose determinado que una molécula puede existir en más de una forma cristalina, se establecen las condiciones para producir cada una de ellas, y de este modo, mantener las condiciones de cristalización apropiadas para asegurar una materia prima uniforme*”¹⁷. Nuevamente, la persona medianamente versada en la materia sabe perfectamente que un cristal se puede obtener a partir de una definición de las condiciones de reacción y obtención, pero esto sólo enseña que es posible hacer nuevas formas cristalinas, pero no brinda guía alguna para que esta persona evidente e inequívocamente obtenga el cristal reclamado mediante el proceso reivindicado. De hecho, esta enseñanza ni siquiera indica qué cristales se podrían obtener a partir de la Forma A, ni bajo qué condiciones se pueden obtener.

Más aún, aunque el Despacho argumenta que “*el análisis de Nivel inventivo no se realizó basándose en si es era o no posible obtener la invención reclamada sino mediante un análisis de la materia reclamada a través de la metodología se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos*”²² (énfasis fuera del texto) en la resolución aquí ventilada, en el párrafo inmediatamente anterior asevera que “*la posibilidad de obtener polimorfos de un determinado compuesto es plenamente del conocimiento común de la persona del oficio medianamente versada*

en la materia”²¹ (énfasis fuera del texto). Esto es a todas luces una evidencia clara e irrefutable de que la SIC sí está utilizando el estándar de posibilidad de alcanzar en su análisis, totalmente inaceptable en el sistema de patentes, toda vez que dicho estándar no permitiría que cualquier invención sea susceptible de patentabilidad, pues todo invento es posible ya que efectivamente se desarrolló.

3.4. En resumen, pareciera que la SIC busca la manera de rechazar la presente solicitud de patente, y en general toda invención relacionada con formas cristalinas, en tanto aplica criterios inaceptables y sesgados, y además llega a conclusiones incoherentes, como resumo a continuación:

- I. identifica un problema técnico específico (obtener la Forma B con higroscopicidad mejorada), pero llega a una solución diferente (obtener cristales diferentes con higroscopicidad diferente);
- II. no reconoce los efectos inesperados del cristal reclamado, cuestionando su veracidad y considerándolo como un efecto técnico “no real”;
- III. no reconoce la importancia de la higroscopicidad (y por ende la estabilidad) de un fármaco en la industria;
- IV. no parte del principio de buena fe del solicitante;
- V. considera que un método más rápido para obtener cristales (D2) es suficiente para que la persona medianamente versada en la materia obtenga de manera obvia, evidente, directa e inmediata el cristal reclamado con las propiedades mejoradas;
- VI. considera que el hecho de saber que variando las condiciones de reacción se obtienen diferentes cristales (D3) es suficiente enseñanza para que la persona medianamente versada en la materia sea capaz de desarrollar de manera obvia, evidente e inmediata el proceso de la presente invención;
- VII. considera que la invención reclamada es obvia, dado que la posibilidad de obtener polimorfos de un determinado compuesto es plenamente del conocimiento común de la persona del oficio medianamente versada en la materia.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código 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.

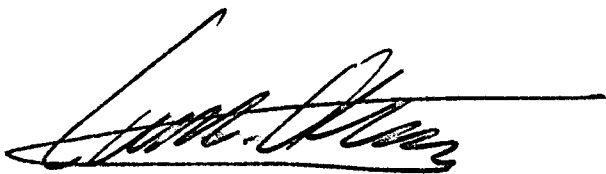
5. NOTIFICACIÓN

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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

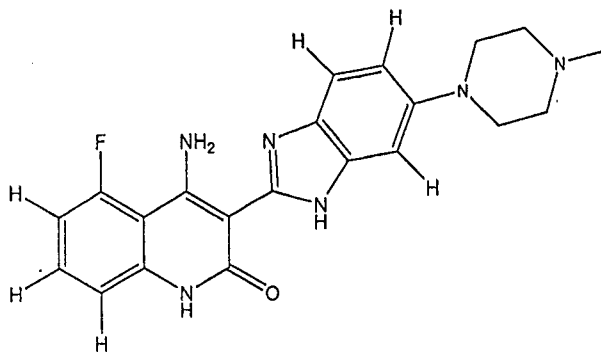
ANEXOS:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa de pago por Modificación y tasa de pago por 3 Reivindicaciones adicionales

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de fondo)

1. Un monohidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I:



I

que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en 17.6° , 19.3° y 26.0° .

2. El hidrato de la Reivindicación 1 el cual es una sal de ácido láctico monomérico que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en: 17.6° , 19.3° y 26.0° .

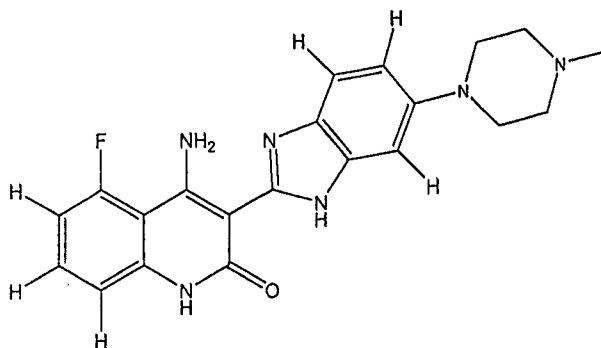
3. El hidrato de la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en: 23.3° , 23.5° y 28.2° .

4. El hidrato de la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en: 11.9° , 15.3° , 16.1° y 18.5° .

5. El hidrato de la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en: 10.2° y 12.9° .

6. El hidrato de la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos 3 picos característicos, en términos de 2Θ seleccionados entre: 10.2° , 11.3° , 11.6° , 11.9° , 12.9° , 15.3° , 15.6° , 16.1° , 17.6° , 18.5° , 19.3° , 22.3° , 23.3° , 23.5° , 23.9° , 26.0° , 28.2° , 29.3° , 29.8° , 30.7° , 32.2° , 32.6° , 33.1° y 34.3° .

7. El hidrato de la Reivindicación 1, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma a 155 °C.
8. Una composición que comprende un hidrato de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en donde al menos el 50% en peso del hidrato presente en dicha composición está presente en una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ seleccionados entre: 17.6°, 19.3° y 26.0°.
9. Una composición que comprende un hidrato de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en donde al menos el 70% en peso del hidrato presente en dicha composición está presente en una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ seleccionados entre: 17.6°, 19.3° y 26.0°.
10. Una composición que comprende el hidrato de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Un método para preparar el hidrato de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende suspender una forma anhidra, cristalina de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I:



I

dicha forma tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de grados 2θ , en 5.7° y 25.9°;

en una solución que comprende agua y un solvente orgánico a una temperatura de 20°C hasta 60°C, en donde dicha agua está presente en dicha concentración en una cantidad del 5% hasta 20% en volumen y dicho solvente orgánico comprende un alcohol, una cetona, un nitrilo orgánico o una mezcla de los mismos.

12. El método de la Reivindicación 11, donde dicho solvente orgánico comprende uno o más entre etanol, acetona, metil etil cetona, y acetonitrilo.

25

13. Una formulación sólida para administración oral que comprende un hidrato de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0086217

Bogotá D.C., Agosto 11 de 2014 - 16:33:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	78640	24/07/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	78641	24/07/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	78846	24/07/2014		9.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
			\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575- -00019-0000

Fecha: 2014-08-11 16:50:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 27

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

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

Agosto 11 de 2014 - 16:33:14

27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0086218

Bogotá D.C., Agosto 11 de 2014 - 16:33:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

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

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	78640	24/07/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	78641	24/07/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	78846	24/07/2014		9.000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
3 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	93.000.00
			\$93.000.00

SON: **NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575- -00019-0000

Fecha: 2014-08-11 16:50:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 27

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

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

, Agosto 11 de 2014 - 16:33:14