



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 14-043.369

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMA CRISTALINA NUEVA
DEL COMPUESTO INHIBIDOR LP-PLA2 N-[1-(2-METOXIETIL)-
PIPERIDIN-4-IL]-2-[2-(2,3-DIFLUOROBENZILTIO)-4-OXO-4H-QUINOLIN-
1-IL]-N-(4'-TRIFLUOROMETILBIFENIL-4-ILMETIL)ACETAMIDA"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2014/000028

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, me dirijo a su Despacho con el fin de interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 50418, notificada por edicto desfijado el 25 de septiembre de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1. Mediante escrito radicado ante la SIC, el 28 de febrero de 2014 se presentó la solicitud de patente de invención titulada "NUEVA FORMA DE CRISTAL", en adelante simplemente referida como la invención.

1.2. El extracto de dicha solicitud fue publicada en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 689 del 10 de marzo de 2014. Al respecto, no se presentó oposición alguna por parte de terceros.

1.3. A través de la expedición del Oficio No. 4164, notificado por fijación en lista No. 017 de fecha 28 de abril de 2015, la SIC emitió su primer examen de fondo.

1.4. El 21 de agosto de 2015 se presentó un memorial aclaratorio explicando las razones por las cuales la solicitud de prórroga fue presentada de forma extemporánea.

1.5. La SIC emitió la Resolución No. 50167 notificada por edicto desfijado el 25 de septiembre de 2015, por medio de la cual se deniega la patente de invención, advirtiendo además que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución por la cual se denegó la patente, y en su lugar se emita un segundo examen de fondo o se conceda el privilegio de patente de invención para el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

3.1 Sobre la presentación extemporánea de la solicitud de prórroga

3.1.1 Tal y como se manifestó en el acápite de antecedentes, el 21 de agosto de 2015 se presentó un memorial de alcance en el que se explicaban las razones de la omisión de presentar la solicitud de prórroga en el plazo establecido, expresando que este se debió única y exclusivamente a un error ajeno a mi voluntad, referente a la no recepción del correo de instrucciones para presentar dicha solicitud, y que en ningún momento debe entenderse que mi representada no tiene interés en la solicitud de la referencia. Por el contrario, dicho interés queda demostrado en el hecho de que el pago de la tasa para solicitar la prórroga **fue realizada y se presentó el memorial de alcance que explicaba detalladamente la situación.**

3.1.2 En virtud de lo anterior, mi representada no debe ser sancionada con una negación de la patente, puesto que ésta en ningún momento ha demostrado intención alguna de querer abandonar la solicitud de la referencia y no puede ser castigada por un error formal que no es atribuible a su conducta.

3.1.3 Vale la pena resaltar que el derecho procesal es un instrumento para la realización del derecho subjetivo, pero que en ningún momento debe primar sobre este último. Sobre ello, la Corte Constitucional ha expresado en numerosas ocasiones lo siguiente:

“La Corte Constitucional ha señalado que, por disposición del artículo 228 Superior, las formas no deben convertirse en un obstáculo para la efectividad del derecho sustancial, sino que deben propender por su realización. Es decir, que las normas procesales son un medio para lograr la efectividad de los derechos subjetivos y no fines en sí mismas”¹ (Negrilla y subrayado fuera del texto)

Si bien es cierto que las normas procesales deben cumplirse, éstas no dejan de ser un simple medio para el cumplimiento del derecho sustancial, y en este caso, dado que ha quedado demostrado el interés de mi representada por obtener la patente de la referencia, no debe primar un error formal sobre la realización efectiva de los derechos sustanciales del solicitante.

3.1.4 Adicionalmente, cabe resaltar que la normativa internacional especial vigente, es decir, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y su respectivo reglamento, establecen la posibilidad de que se excusen retrasos en el cumplimiento de un plazo, con el fin de que se puedan subsanar errores formales para que se pueda continuar con el trámite.

El artículo 48 del Tratado expresa que:

“Artículo 48.

Retraso en el cumplimiento de ciertos plazos.

1) Cualquier plazo fijado en el presente Tratado o en el Reglamento que no se cumpla debido a una interrupción en los servicios postales o por pérdida o retrasos inevitables del correo, se considerará cumplido en los casos y con sujeción a la prueba y demás condiciones que prescriba el Reglamento.

2) a) Un Estado contratante excusará cualquier retraso en el cumplimiento de un plazo, por lo que a dicho Estado se refiera y por los motivos admitidos en su legislación nacional.

b) Un Estado contratante podrá excusar cualquier retraso en el cumplimiento de un plazo, por lo que a dicho Estado se refiera y por motivos distintos de los mencionados en el apartado a). (Negrilla y subrayado fuera del texto)

Por su parte la Regla 82bis del Reglamento establecido para el PCT, establece lo siguiente:

“82bis.1 Significado de “plazo” en el Artículo 48.2)

La referencia a “un plazo” en el Artículo 48.2) se entenderá concretamente una referencia:

i) a cualquier plazo fijado en el Tratado o en el presente Reglamento;

ii) a cualquier plazo fijado por la Oficina receptora, la Administración encargada de la búsqueda internacional, la Administración encargada del examen preliminar internacional o la Oficina Internacional, o a cualquier plazo aplicable por la Oficina receptora en virtud de su legislación nacional;

¹ Corte Constitucional. Sentencia T-268 de 2010. MP: Jaime Córdoba Triviño

iii) a cualquier plazo fijado por la Oficina designada o elegida o en la legislación nacional aplicable por esa Oficina para todo acto que deba ser realizado por el solicitante en dicha Oficina. (Negrilla y subrayado fuera del texto)

De acuerdo con lo anterior, el PCT avala el hecho de que se pueda excusar el incumplimiento de cualquier plazo, con el fin de continuar el trámite de patente. En este caso, teniendo en cuenta que el retraso se debió a un error involuntario y no al actuar negligente del solicitante o a su intención de abandonar la solicitud, y considerando que se trata de una entrada a fase nacional de una solicitud PCT y que este tratado permite a las Oficinas designadas aceptar el incumplimiento de ciertos plazos formales, le solicito a su Despacho respetuosamente que excuse el incumplimiento del plazo mencionado y permita que se pueda continuar con el trámite, en los términos del artículo 45 de la Decisión 486.

3.2 Sobre las objeciones de patentabilidad expresadas en el Examen de Fondo

3.2.1 En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado el 28 de febrero de 2014, al momento de presentar la solicitud.

Así, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1, 2, 4, 8 y 13-21;
- se introduce la nueva Reivindicación 1, en la cual se reclaman 10 picos, los cuales encuentran soporte en las antigua Reivindicación 2 y nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3);
- se elimina el término “aproximadamente” de las nuevas Reivindicaciones 3 a 6;
- se incluye la tolerancia en las Reivindicaciones 3, 4 y 6, con soporte en las páginas 9 y 10 del Capítulo Descriptivo.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

3.2.2 La SIC señala que el título de la solicitud es general y no divulga el objeto reivindicado.

b- Atendiendo la amable sugerencia de la SIC, me permito modificar el título de la solicitud de la siguiente manera:

“FORMA CRISTALINA NUEVA DEL COMPUESTO INHIBIDOR LP-PLA2 N-[1-(2-METOXIETIL)-PIPERIDIN-4-IL]-2-[2-(2,3-DIFLUOROBENZILTIO)-4-OXO-4H-QUINOLIN-1-IL]-N-(4'-TRIFLUOROMETILBIFENIL-4-ILMETIL)ACETAMIDA”

Teniendo en cuenta lo anterior considero superada la objeción de la Examinadora.

3.2.3 a- La SIC eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 13 a 21 reclaman materia no patentable;
- las Reivindicaciones 1, 4 y 8 hacen referencia a las figuras del Capítulo Descriptivo, lo cual no es aceptado;
- la expresión “aproximadamente” es ambigua y no limita el alcance de la solicitud;
- la Reivindicación 2 caracteriza el cristal de rilaplabid mediante 5 picos del espectro de difracción de rayos X. Un cristal puede ser caracterizado por sus parámetros fisicoquímicos. Sin embargo, la Examinadora señala que menos de 10 picos en el espectro de difracción de rayos X son insuficientes para caracterizar de manera inequívoca un sólido cristalino de un compuesto dado²;

b- i) En primer lugar, considero superadas las objeciones respecto a las Reivindicaciones 1, 2, 4, 8 y 13 a 21, ya que estas fueron completamente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) En cuanto a la expresión “aproximadamente”, considero superada la objeción de la Examinadora, en tanto dicha expresión fue completamente eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

iii) Adicionalmente, llamo la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio, y en particular sobre la nueva Reivindicación 1, la cual reclama un rilapladib cristalino caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en posiciones 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 13.1, 14.0, 14.3, 16.5, 16.8 y 17.5 grados con una tolerancia de +/- 0.1 grado para cada pico.

Tal y como se puede observar, la nueva Reivindicación 1 comprende **10 picos característicos** del patrón de difracción de polvo de rayos X, tal y como lo solicita el Despacho. Sin embargo, sea este el momento para señalar que la forma cristalina de rilapladib debidamente descrita por sus características esenciales, que en este caso corresponden a los picos característicos de la difracción

² H.G. Brittain. “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009. Págs. 334 y 335.

de rayos X en polvo, la cual es una técnica aceptada para identificar nuevos polimorfos. Incluso, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto también caracteriza la forma cristalina en reivindicaciones dependientes por medio de espectro Raman, punto de fusión y espectro de absorción de ATR-IR, es decir, la forma cristalina de la invención se encuentra completamente caracterizada, de tal forma que cualquier persona medianamente versada en la materia está en la capacidad de identificar con claridad el alcance de la materia reclamada.

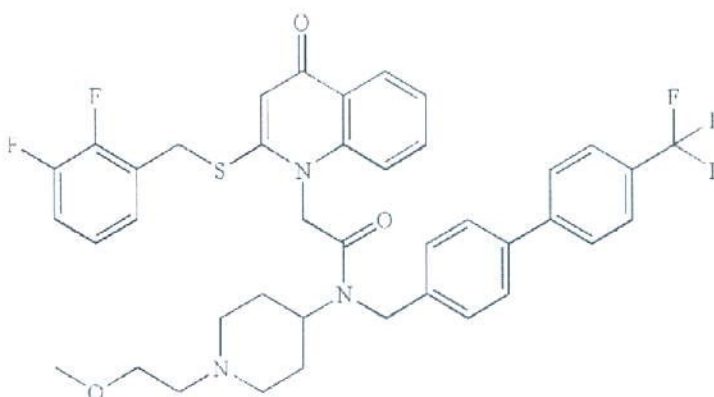
Adicionalmente, es importante tener en cuenta que el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. De esta manera, es importante señalar que la presente invención comprende las características exclusivamente esenciales para que los cristales reclamados sean considerados patentables, en tanto la persona medianamente versada en la materia es capaz de entender perfectamente que los cristales reivindicados ya comprenden la cantidad necesaria de picos representativos que los hacen diferentes de otros cristales. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

No obstante, y sin perjuicio de las modificaciones realizadas a la Reivindicación 1, me permito respetuosamente señalar que no existe ningún requisito técnico o legal para objetar que una forma cristalina debe tener un número específico de picos representativos. Es ampliamente conocido en el campo técnico de cristalografía que una forma sólida se diferencia de otra mediante sus picos característicos, más no por presentar 2, 3, 5, 9, 10, 11, 15 o 20 picos relevantes de rayos X. Es decir, no existe una razón técnica que afirme que un sólido definido por 10 picos de rayos X está debidamente definido pero uno descrito por 9 picos de rayos X no. Asimismo, la persona medianamente versada en la materia sabe y entiende con total claridad y a la perfección que los cristales sólo necesitan ser caracterizados por sus picos representativos, sin importar su cantidad. Sin embargo, y con el simple fin de facilitar el trámite de la presente invención, los sólidos reclamados fueron caracterizados con 10 picos en su difracción de rayos X.

iv) Teniendo en cuenta los cambios realizados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto más los anteriores argumentos, considero que la materia ahora reclamada es clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, y por lo tanto, cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC), permitiendo comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3.2.4. a- El Despacho señala que la patente WO0230904 (D1) y el artículo “*Polymorphism in Pharmaceutical solids*”³ afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La SIC señala que el análisis de nivel inventivo se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (“*Patenting Polymorphs at the European Patent Office*”⁴). De acuerdo con lo anterior, el Despacho argumenta que el estado de la técnica más cercano es D1 que enseña los compuestos derivados de pirimidinona de fórmula (I) y particularmente el sólido cristalino de rilapladiol (Ejemplo 5 párrafo [0252] y [0253])



D1 también menciona que los compuestos divulgados son útiles en el tratamiento de enfermedades como la aterosclerosis, por su actividad como inhibidores de Lp-PLA₂

Las diferencias entre D1 y la invención son que la anterioridad no divulga el espectro de difracción de rayos X y las demás propiedades físicas del cristal reivindicado en la invención. El efecto técnico que logra la nueva configuración cristalina anhidra no se puede determinar debido a que la invención carece de estudios comparativos e información que permita establecer la ventaja de dichos polimorfos frente a la materia divulgada en el arte previo. El problema técnico que pretende resolver la invención es cómo obtener polimorfos de rilapladiol alternativos a los divulgados en D1, sin embargo, no se presentan estudios relacionados con el polimorfo reivindicado y los resultados corresponden a caracterización fisicoquímica.

La SIC argumenta que la solución al problema técnico se considera obvia porque D2 que divulga muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalina de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que los sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 y entre las que se encuentran la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Se convierte en algo crítico determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera en la que éstas pueden ser inter-convertidas y determinar cuál forma cristalina es la más estable para continuar los desarrollos, por lo tanto, los estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

³ Brittain, Harry; Polymorphism in pharmaceutical solids; Informa Healthcare USA, Inc.; New York; 2009.

⁴ http://www.pcb.ub.edu/centredepateints/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

Adicionalmente, D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los polimorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman.

De lo anterior, la Examinadora señala que la persona medianamente versada en la materia encontraría la sugerencia suficiente aplicando los métodos y conocimientos de D2 al compuesto rilapladiB, del cual ya se conocían sus tendencias a formar sólidos cristalinos con el fin de llegar a una forma cristalina alternativa, tal como la reivindicada.

b- Con el fin de brindar mayor soporte al nivel inventivo de la presente invención, objetado por el Despacho, me permito desarrollar mis argumentos utilizando la aproximación para la evaluación del nivel inventivo de método “problema-solución”, que utiliza la SIC en su examen de fondo.⁵

Ante todo, cabe resaltar que de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), en el análisis de nivel inventivo de cualquier tipo de invención, incluidos los polimorfos, “*debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando*”⁶ (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

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

En este punto, el método “problema-solución” tenido en cuenta por la SIC establece que el arte previo más cercano en polimorfos es usualmente aquel documento que divulga el compuesto a partir del cual se obtuvieron los polimorfos reclamados.⁷ Así, la SIC ha considerado para el presente caso que el documento más cercano a la invención reclamada es D1, porque divulga el compuesto de rilapladiB (Ejemplo 5, párrafos 0252 y 0253), a partir del cual se obtiene la forma cristalina de la presente invención.

⁵ Papathoma, S., Patenting Polymorphs at the European Patent Office, 2006 (disponible en: <http://medical.wesrch.com/page-summary-pdf-ME1XXFXMHJWLR-patenting-polymorphs-in-europe-1>).

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5.1.

⁷ Papathoma, S., *op. cit.*, diapositiva 19

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

La diferencia entre la invención y D1, es que D1 divulga 111 compuestos diferentes, pero de ninguna manera se refiere a un cristal en particular. A pesar de que D1 describe de forma genérica el mismo compuesto de la invención su contenido no tienen referencias o enseñanzas relacionadas con formas polimórficas de los compuestos reclamados o la posibilidad de obtenerlas. Por lo tanto, D1 no presenta sugerencias de formas cristalinas de rilapladib, y por lo tanto, no divulga un cristal como el reclamado en la invención, con los 10 picos particulares reclamados.

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

En este punto, es importante resaltar que la persona medianamente versada en la materia entiende que la preparación de formas cristalinas y su reproducibilidad es importante para los compuestos farmacéuticos, y obtener resultados imprecisos en los procesos de cristalización podría tener graves implicaciones. Por lo cual, la obtención de formas cristalinas es una gran ventaja por sí misma en el desarrollo farmacológico.

El polimorfismo describe que existe más de una forma cristalina de una sustancia. Esta propiedad de las sustancias químicas de cristalizarse en una o más formas cristalinas tiene un gran efecto en su vida útil, solubilidad, propiedades de formulación y procesamiento de un fármaco; por lo que la existencia de una forma cristalina desconocida tiene un impacto significativo. Comprender y controlar el polimorfismo le da una ventaja en traer nuevos medicamentos al mercado.

Por consiguiente, la forma cristalina de un producto farmacéutico se puede utilizar para disminuir las posibilidades de contaminación durante la fabricación o almacenamiento de un fármaco. Adicionalmente, conocer acerca de la forma cristalina de un medicamento permite a los investigadores maximizar las propiedades del compuesto, tales como solubilidad, procesamiento, vida útil entre otras. El conocimiento de estos factores en el desarrollo de un nuevo medicamento pueden hacer que un fármaco sea más activo, estable, o con menores costos de fabricación. Las formas cristalinas y todas sus propiedades físicas se pueden usar a favor en la competencia comercial de productos más estables, duraderos, puros, e inclusive con mayor actividad.

Sin embargo, es ampliamente conocido tanto en el campo de la cristalografía como en el farmacéutico que la obtención de un cristal con una estructura particular de un compuesto conocido es una tarea impredecible y sus propiedades son aún más inciertas. Es decir, la persona medianamente versada en la materia de ninguna manera es capaz de anticipar la existencia de un sólido particular, y mucho menos es capaz de predecir que dicho sólido presente propiedades de

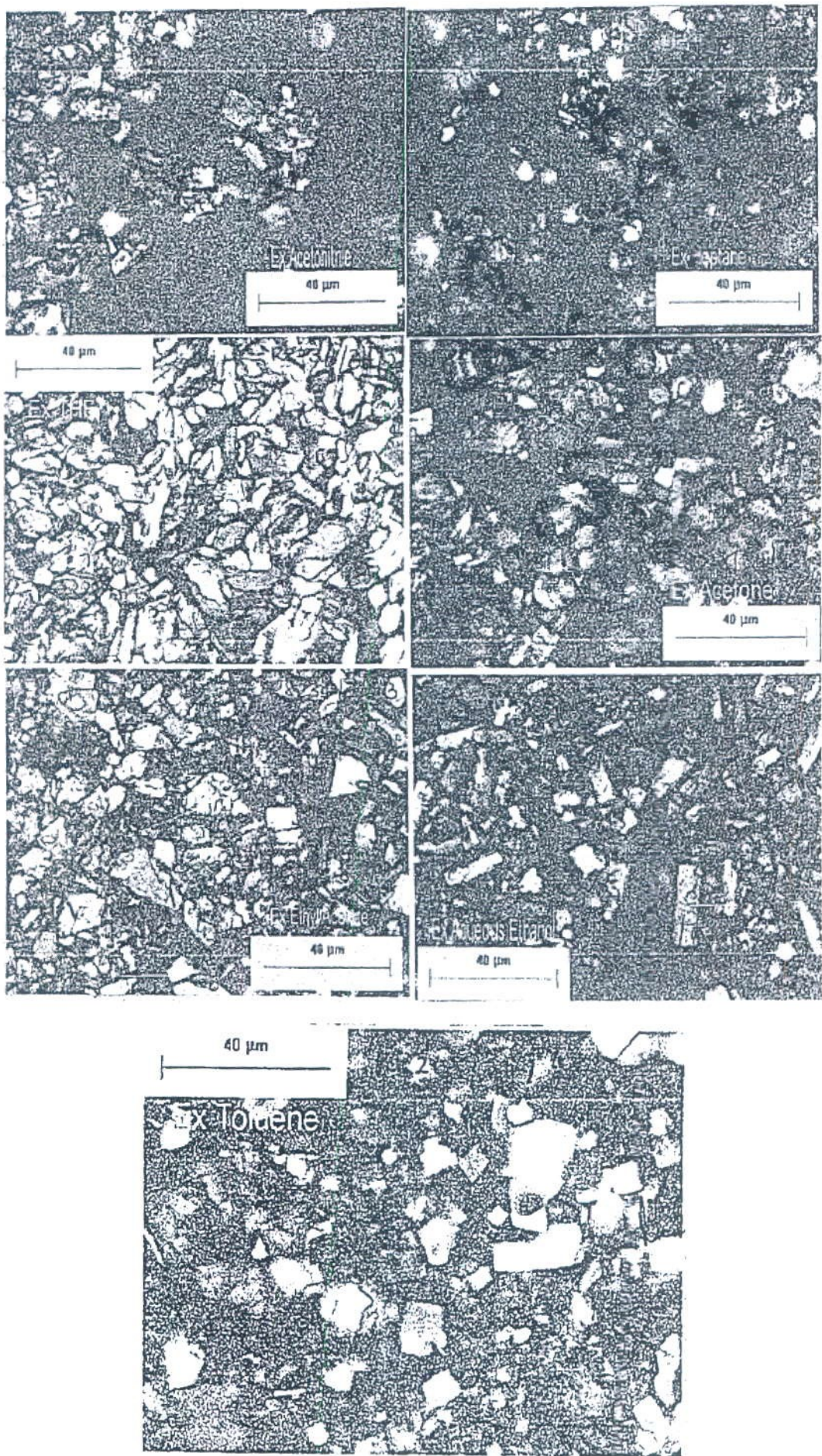
interés mejoradas o deficientes. Por consiguiente, la mera existencia de las formas cristalinas reclamadas en la presente invención representa un efecto inesperado, en tanto ninguna persona medianamente versada en la materia habría esperado o predicho de manera alguna que las formas cristalinas con las difracciones de rayos X específicas de la presente invención pudiesen desarrollarse.

El anterior razonamiento es conocido en el campo de las patentes, tanto que el Consejo de Estado en un caso colombiano consideró algo similar. La Sección Primera del Consejo de Estado en su sentencia del 15 de septiembre de 2011⁸, mediante la cual revoca la decisión de la SIC y decide conceder la patente para un polimorfo específico de ziprasidona, establece que “*aun conociendo la forma de obtener un compuesto hidratado y cristalizado, lo impredecible era determinar qué cristales podrían obtenerse de la ziprasidona y cuáles serían sus propiedades; luego, una persona versada en la materia no podía derivar en forma obvia que tal compuesto solucionaría el problema técnico*” (énfasis fuera del texto). Así, es ciertamente impredecible la existencia de los cristales de la presente invención, por lo que debe reconocerse como un indicio de nivel inventivo.

Adicionalmente, tal como se evidencia en el Capítulo Descriptivo de la invención, la forma 3 de rilapladi es más adecuada para escalado y fabricación a gran escala y reduce el riesgo de conversión a otra forma durante la fabricación, almacenamiento o uso. Además de tener buena estabilidad, la Forma 3 de rilapladi se puede obtener con buen rendimiento y con uso de energía reducido y adicionalmente exhibe muy buena estabilidad química y adicionalmente es termodinámicamente más estable. Los experimentos de lodo en acetonitrilo, THF, acetato de etilo, tolueno, heptano y acetona muestran una conversión de la Forma 3 durante un periodo de 2 días suspendiendo a 50°C

Para el caso de acetonitrilo, THF, acetona, acetato de etilo, se hizo una suspensión final, la cual parece espesarse con el envejecimiento, en la primera hora, indicando una forma menos soluble de cristalización y por definición una forma menos soluble es más termodinámicamente estable, tal y como se observa en las fotos a continuación:

⁸ CONSEJO DE ESTADO. Sección Primera. Expediente No. 110010324000200300003 01. Consejero Ponente: María Claudia Rojas Lasso.



Suspensión de la Forma 3 en diferentes solventes a 50°C por 2 días.

La Forma 3 tiene un punto de fusión más alto que las Formas 1 y 2 de rilapladib. La Forma 1 presenta un punto de fusión en un rango entre 171-182°C, tal y como se evidencia en la siguiente tabla, la cual muestra los puntos de fusión de la Forma 3 de rilapladib en diferentes solventes:

Solvente	Punto de fusión (°C)
Acetonitrilo	175.1 - 177.8
THF	175.7 - 177.7
Acetato de etilo	173.1 – 175.9
Tolueno	173.4 – 176.8
Heptano	171.9 – 174.6
Acetona	175.6 – 178.4
Etanol acuoso	175.9 – 178.6

Mientras que la Forma 1 tiene un punto de fusión de tubo capilar en el intervalo de 110°C a 125°C, dependiendo de la pureza de la muestra, y la Forma 2 proporciona un intervalo de punto de fusión de 110°C – 125°C.

Adicionalmente, la Forma 3 es más adecuada para la ampliación y la fabricación a gran escala. La fabricación de un producto con una forma metaestable de estado sólido (por ejemplo Fórmula 1 y Fórmula 2) de rilapladib aumentaría el riesgo de que el rendimiento del producto fuera inaceptable, ya que podría cambiar con el tiempo.

La Forma 3 reduce el riesgo de conversión a otra forma durante la fabricación, el almacenamiento o el uso, lo cual es inherente al ser termodinámicamente más estable, ya que la conversión de la Forma 3 a otras formas es poco probable en condiciones ambientales. Finalmente, la forma 3 exhibe una muy buena estabilidad química.

Por otra parte, y como es ampliamente conocido por cualquier persona medianamente versada en la materia, el comportamiento biológico no es la única propiedad clave en la industria farmacéutica. Hay otros desafíos en dicho campo, como el comportamiento de la estabilidad de los agentes activos durante la fabricación y almacenamiento, que es también un arte impredecible y requiere creatividad humana para superar este tipo de problemas (es decir, se dirigen a las invenciones patentables).

En este sentido, me permito llamar la atención sobre el Artículo 18 de la Decisión 486, el cual establece que *“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”*.

A la luz de lo anterior, lo único que solicita la Decisión 486 para reconocer el nivel inventivo es que el invento no se derive de manera obvia a partir del arte previo. Así, es arbitrario que el Despacho

únicamente reconozca los efectos terapéuticos como los únicos efectos técnicos válidos en este tipo de invención y más cuando no existe requerimiento legal alguno que lo exija. Por lo tanto, es oportuno señalar que cualquier tipo de efecto técnico que presente la invención debe ser reconocido, evaluado y, si dicho efecto no es evidente a la luz del arte previo, debe ser aceptado para reconocer el nivel inventivo de la invención.

Así, gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por el Despacho, y teniendo en cuenta que cualquier efecto técnico que no sea obvio a la luz del arte previo **es completamente válido en materia de patentes**, es oportuno recalcar nuevamente que el cristal reclamado en la presente solicitud resulta tener efectos sorprendentes e inesperados a la luz del arte previo más cercano. Demostrando lo anterior que las consideraciones anteriormente presentadas no fueron realizadas por el Despacho en su análisis, por lo cual no pudo apreciar el efecto técnico real que se logra mediante la materialización de la presente invención.

Ahora bien, vale la pena recalcar nuevamente que esta etapa del método problema-solución se centra en la definición del efecto técnico atribuible al (los) elemento(s) esenciales y diferenciadores de la invención, mas no en la determinación de si existe un efecto técnico necesariamente ventajoso. El Despacho no puede confundir efecto técnico con efecto superior; incluso, en esta etapa no hay lugar a determinar si dicho efecto es ventajoso o no, ya que por definición, el objetivo de una invención es proporcionar una solución a un problema técnico, el cual incluso podría ser desventajoso o comercialmente inviable, sin que esto afecte los requisitos de patentabilidad. Es un error que el Despacho considere que todas las solicitudes de patente siempre deben presentar un efecto ventajoso. Lo único que debe determinar es si la invención es derivable de manera obvia a partir del arte previo.

En el presente caso, existe un efecto técnico, el cual es completamente atribuible a las diferencias encontradas entre la presente invención y el estado de la técnica más cercano. Así las cosas, no sólo existe un efecto técnico que soluciona un problema técnico, sino que dicho efecto además resulta ser sorprendente e inesperado, puesto que el estado de la técnica más cercano ni siquiera menciona cómo desarrollar la forma cristalina de la presente invención.

Así las cosas, dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes debe garantizar su protección. La SIC no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica.

D. Deducir el problema técnico objetivo

El Despacho señala que el problema técnico de objetivo de la solicitud es cómo obtener polimorfos de rilapladib alternativos a los divulgados en D1. Sin embargo, la presente invención no pretende ofrecer polimorfos de rilapladib alternativos a los divulgados en D1.

De hecho, y como se ha mencionado en el Capítulo Descriptivo, el problema a resolver por la presente invención es la necesidad de obtener formas de rilapladib, más adecuadas para la ampliación y la fabricación a gran escala que reduzca el riesgo de conversión a otras formas durante la fabricación, el almacenamiento o el uso.

El problema técnico objetivo que plantea la SIC no es válido para determinar el nivel inventivo de la presente invención, pues incluye la solución al problema técnico, ya que la forma cristalina aquí reclamada es la solución al problema técnico.

Vale la pena recordar nuevamente que, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “*se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente*”⁹ (énfasis fuera del texto). Asimismo, el método “problema-solución” citado por la SIC enseña claramente que los problemas técnicos habituales en polimorfos corresponden a cómo proveer “*formas físicas*” alternativas a las ya conocidas para obtener ciertos efectos. De hecho, este método reconoce que algunos efectos mejorados pueden ser fisicoquímicos, como la estabilidad¹⁰ (así como lo concluyó el Honorable Consejo de Estado). Por lo tanto, no es aceptable que el Despacho utilice la expresión “*forma cristalina*” en el planteamiento del problema técnico, porque estaría incluyendo elementos de la solución en el problema, lo que la haría evidente la presente invención. En este punto es importante recordar que el análisis de nivel inventivo se debe realizar sin el beneficio de la retrospectiva. Por tanto, al incluir elementos de la solución en el problema técnico y no reconocer los efectos alcanzados confirma que la SIC no está haciendo un análisis objetivo e imparcial.

De esta manera, el planteamiento correcto del problema técnico objetivo debe ser realizado teniendo en cuenta las divulgaciones del arte previo y los efectos presentados en la presente invención. Así, el problema técnico que resuelve la presente invención es *¿Cómo modificar el compuesto de rilapladib de D1 para obtener nuevas formas físicas a las ya conocidas en el arte previo?*

Es importante señalar que el efecto técnico al cual se refiere el Despacho, en cuanto se refiere a “*una forma cristalina alternativa*”; no se encuentra de ninguna manera provisto en el estado de la técnica, pues no hay forma cristalina alguna del compuesto rilapladib en el arte previo, por lo cual

⁹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

¹⁰ Papathoma, S., *op. cit.*, diapositivas 19 y 20

no se podría considerar como alternativa ya que no existe; por el contrario, sería una nueva forma cristalina del compuesto de rilapladib.

El polimorfo de la presente invención es un producto nuevo. Además, los polimorfos no son una propiedad inherente del compuesto descrito anteriormente. Sin duda, las técnicas de análisis no pueden predecir si existe un polimorfo, o si existiesen, tampoco predice si son separables, estables, y menos aún cuáles serán sus características fisicoquímicas o biológicas específicas.

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

i) Bien establece la guía de la SIC que *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras.

De acuerdo con el análisis anterior, salta a la vista que la persona medianamente versada en la materia no habría llegado inequívocamente a la forma cristalina en la presente solicitud a partir D1, pues esta anterioridad, si bien da a conocer el compuesto de rilapladib, no sugiere o enseña polimorfos del compuesto. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia nunca habría llegado a la presente invención a la luz de D1, o cualquier otro documento citado por la SIC. De hecho, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1, estaría motivada a obtener diferentes compuestos, de los 111 compuestos divulgados, pero no estaría directamente motivada a producir un polimorfo de rilapladib con propiedades mejoradas de estabilidad, especialmente en lo que reivindicado en la presente invención, y descartar cualquier otra posibilidad. Así, a partir de D1, existen los siguientes cuestionamientos:

- ¿por qué desarrollar particularmente el cristal de rilapladib, cuando D1 no menciona o sugiere el problema de la estabilidad de dicho activo, y además divulga 111 compuestos diferentes?
- ¿por qué obtener cristales con difracción de rayos X específicas del cristal rilapladib, pero no otras formas físicas?

Ciertamente, la persona medianamente versada en la materia no encontraría divulgaciones ni motivaciones suficientes en D1 para obtener los cristales de la presente invención, por lo que se vería motivada a consultar un segundo documento para superar los obstáculos anteriormente mencionados.

ii) Así, en el caso hipotético que una persona medianamente versada en la materia se viese motivada a desarrollar formas físicas alternativas de rilapladib, las divulgaciones contenidas en D2 no le permitirían de manera alguna predecir u obtener las formas cristalinas que se reclaman en la presente solicitud, debido a que este documento es simplemente un texto de consulta que da a conocer generalidades acerca de los polimorfos en el campo farmacéutico, así como ciertas técnicas de síntesis y caracterización de polimorfos, sin sugerir o ilustrar de manera explícita cómo obtener los polimorfos reclamados por la presente invención

Por consiguiente, D2 no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a obtener la forma cristalina reclamada por la presente solicitud, que no había sido divulgada por D1. Así, y de manera similar a D1, D2 presenta una gran cantidad de obstáculos a superar, como lo son:

- ¿qué forma física del compuesto de D1 se desea obtener (formas amorfas o cristalinas)?
- ¿qué reactivos utilizar para producir las formas físicas deseadas (ácidos orgánicos, inorgánicos, solventes, etc.)?
- ¿qué métodos se pretenden utilizar para obtener las formas físicas deseadas (recristalización, precipitación, métodos solvotérmicos, etc.)?

Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia, con base en las divulgaciones y enseñanzas de D1 y D2, no se vería motivada a desarrollar, sin esfuerzo alguno, el cristal de la presente invención, pues para ello, dicha persona tendría que (i) inmediatamente modificar inequívocamente el compuesto rilapladib de D1, (ii) obtener de manera inmediata los cristales con las difracciones de rayos X reclamadas, y (iii) predecir que esta forma cristalina, y no otras, van a proveer estabilidad mejorada.

Vale la pena recordar en este punto que el hecho que sea posible realizar un invento, no significa que llevarlo a cabo sea predecible. Esto es, el hecho de que exista una ínfima posibilidad de que la persona medianamente versada en la materia hubiese superado todos los obstáculos que le presentan D1 y D2 y contra todos los pronósticos hubiese llegado a la presente invención, no hace que el invento aquí reclamado sea obvio, pues lo que se busca al analizar el nivel inventivo de una invención son las motivaciones que inequívocamente llevarían a dicha persona a ese invento.

Es decir, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que los cristales aquí reclamados ahora existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. De hecho, no puede olvidarse que el análisis de patentabilidad establecido en el MAP, implica que: *"...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...se debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención"*¹¹ (énfasis fuera del texto). Es decir, para el presente caso, el simple hecho de tener conocimiento sobre la posibilidad de desarrollar polimorfos de compuestos orgánicos, a partir de los conocimientos generales representados por D2, no es suficiente para concluir que la presente invención no es inventiva. Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia sí se habría visto en la necesidad de llevar a cabo un gran esfuerzo para llegar a las formas físicas de la presente invención, pues debía desarrollar experimentación adicional exhaustiva y corroboración de información para determinar (i) qué compuesto de D1 escoger, (ii) qué formas cristalina producir, (iii) obtener el cristal reclamado y (iv) determinar si presentan o no propiedades de estabilidad mejoradas.

Así, para la persona medianamente versada en la materia, la presente invención no resulta obvia a partir del arte previo citado por el Despacho. Por su parte, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia habría estado motivada a obtener un sinnúmero de formas físicas de rilapladi de D1 (sales, solvatos, sales solvatadas, cualquiera de los anteriores en forma amorfa o con distintas formas físicas), sin ninguna claridad y certeza de las propiedades fisicoquímicas de los mismos. No obstante, la presente invención no corresponde simplemente a cualquier forma física del compuesto reclamado, sino que corresponde a unas formas físicas particulares, caracterizadas completamente y que además presentan efectos sorprendentes e inesperados que no eran previsibles a partir de D1 y D2.

Asimismo, me permito señalar que la búsqueda de polimorfos no es predecible, por lo que siempre los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas. De hecho, no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular, mucho menos de sus efectos y

¹¹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1
Página 17 de 19

propiedades; el diseño de sólidos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente es algo imposible de lograr de acuerdo con el actual estado del avance de la ciencia y la tecnología, razón por la cual la obtención de las formas cristalinas de rilapladib que se reclaman en la presente solicitud debe considerarse como una actividad investigativa rigurosa que merece el justo reconocimiento ante la no obviedad de la solución que aporta al problema técnico planteado.

Adicionalmente, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹². Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o **cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹³. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”¹⁴ (énfasis fuera del texto).

Por consiguiente nada en D1 y D2 proporciona enseñanzas o sugerencias que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a los sólidos de la presente invención, que corresponde a formas cristalinas totalmente identificadas, las cuales no existían. Adicionalmente, no hay sugerencia o motivación alguna en D1 y D2 que hubiera llevado a la persona medianamente versada en la materia a pensar que se podría obtener la forma cristalina del compuesto y mucho menos con los efectos sorprendentes e inesperados. Por el contrario, los polimorfos de la presente invención son un producto nuevo e inventivo, dado que la intervención humana y la creatividad fueron necesarias para producirlo.

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 arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar las formas cristalinas de la presente invención de manera específica, por lo cual la presente solicitud reviste nivel inventivo.

¹² Ibíd. Sección 10.2.1 Ejemplo 1

¹³ Ibíd. Sección 10.8.1.

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

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

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

4. NOTIFICACIÓN

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

ANEXOS:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago por modificación voluntaria

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Recurso de Reposición)

1. Un rilapladib cristalino caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en posiciones 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 13.1, 14.0, 14.3, 16.5, 16.8 y 17.5 grados con una tolerancia de +/- 0.1 grado para cada pico.
2. El rilapladib cristalino de la Reivindicación 1 caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de aproximadamente 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1, y 22.1 grados con una tolerancia de +/- 0.1 grado para cada pico.
3. El rilapladib cristalino de la Reivindicación 1 caracterizado por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623, y 3075 cm^{-1} con una tolerancia de +/- 1 cm^{-1} .
4. El rilapladib cristalino de la Reivindicación 3 caracterizado por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1238, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952 y 3075 cm^{-1} (por ejemplo, 103, 808, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2952 y 3075 cm^{-1}) con una tolerancia de +/- 1 cm^{-1} .
5. El rilapladib cristalino de la Reivindicación 1 caracterizado por un punto de fusión de 165°C a 185°C.
6. El rilapladib cristalino de la Reivindicación 1 caracterizado por un espectro de absorción de ATR-IR que comprende picos al menos en los números de onda 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708, y 693 con una tolerancia de +/- 1 número de onda.
7. Un rilapladib cristalino caracterizado por al menos dos propiedades, seleccionado de un patrón XRPD de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, un espectro Raman de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 3 y 4, un punto de fusión de

conformidad con la Reivindicación 5 y un espectro de absorción de ATR-IR de conformidad con la Reivindicación 6.

8. El rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque dicho rilapladib cristalino es anhidro.

9. Una composición farmacéutica que comprende rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 111259

Bogotá D.C., Octubre 09 de 2015 - 16.28.25

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	227098233	09/10/2015	6.788.000.00

*** 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		132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043369-00008-0000

Fecha 2015-10-09 17:24:32 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra 11 PATENTELIYI Eve 378 FASENACIONALI
Act 412 REPOSPRESRECU Folios 22

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

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

, Octubre 9 de 2015 - 16:28:28