

1

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083159- -00011-0000

Fecha: 2013-02-08 17:28:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 10

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-{[(R)-2-HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-5-IL)ETILAMINO]METIL}-5-METOXIFENILCARBAMOIL) ETIL] PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DEL ÁCIDO BIFENIL-2-ILCARBÁMICO".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 08-083.159-

Yo, **ALICIA LLORED A RICAURTE**, mayor de edad, vecina de ésta ciudad, abogada titulada e identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad **GLAXO GROUP LIMITED**, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **81058** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, el 27 de Diciembre de 2012, por medio del cual se niega el privilegio de patente para la invención contenida en el expediente de la referencia, con base en los siguientes:

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi Recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **81058** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideraron de manera correcta las características, el objeto e importancia de la invención allí reclamada en su verdadera dimensión.

Es así que, a pesar de las modificaciones y argumentos proporcionados por el solicitante en mi memorial de fecha 7 de Noviembre de 2012 que se presentó como respuesta al Oficio Número 11190, en la Resolución impugnada ese Despacho mantiene las objeciones frente al Nivel Inventivo de la solicitud.

En vista de lo anterior, a continuación me permito exponer argumentos técnicos que demostrarán que el análisis realizado frente al arte previo es incorrecto y por lo

tanto que la presente invención si cumple con los requisitos exigidos por el Artículo 18 de la mencionada Decisión 486, poniendo así de manifiesto que la presente solicitud es merecedora del privilegio de patente.

1. Argumentos que demuestran el Nivel Inventivo de la solicitud de acuerdo con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000

Para comenzar me permito manifestar que esa Oficina no repara en los argumentos presentados en mi memorial de 7 de Noviembre de 2012, los cuales establecen de forma incontrovertible el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud denegada frente al estado del arte más próximo, y por lo tanto ese Despacho afirma en la Resolución impugnada que los documentos **WO 2004074246A2 (D1)** y **Remington Farmacia; Editorial Panamericana, 19 Edición, 1998, Tomo I: páginas 371 a 375, y Tomo II: páginas 2226 a 2241**, Capítulo 20 (Cinética de la formulación de partículas, Capítulo 83 (Preformulación) y Capítulo 91 (Polvos Precipitación y cristalización) **(D2)**, afectan la altura inventiva de la reivindicación 1 actualmente presentada.

En relación con lo anterior, el señor Examinador básicamente sostiene que:

"la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes sales y formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen..., (ii) el grado relativo de estabilidad ..., (iii) la gama de estabilidad térmica ..., (iv) solubilidades ..., (v) método de preparación ..., (vi) efecto de la micronización

Por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga de manera específica el 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico en forma de base o su sal ditrifluoroacetato, y que además sugiere la formación de sal del ácido succínico en forma cristalina (Ver página 40, línea 26 y página 41, líneas 1-6), y cabe anotar que las sales

de ácido succínico son entendidas en el ámbito farmacéutico como una elección empírica de primera línea, porque son sales que cristalizan fácilmente con alto grado de cristalinidad y que permite obtener sales con alto punto de fusión, buena purificación y propiedades adecuadas de estabilidad química ⁽³⁾, y que en D2 se conoce que las reacciones de neutralización y la subsiguiente obtención de nuevos polimorfos se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las sales de interés y las formas polimórficas de la molécula en cuestión Y además aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre neutralización y polimorfismo revelados en D2 al compuesto 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico divulgado en D1, con el fin de encontrar una forma cristalina del agente terapéutico que no sea higroscópica, ni delicuescente y que tenga un punto de fusión relativamente elevado (es decir, mayor de aproximadamente 150 °C) permitiendo de esta manera que se micronice el material sin una descomposición o pérdida de cristalinidad significativas, tal como la sal cristalina reivindicada, y adicionalmente utilizaría las técnicas de neutralización-cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio ⁽⁴⁾ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de neutralización-cristalización-recristalización en diferentes solventes o estos se mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc...., con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados."

³ P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use. Verlag Helvetica Chimica Acta Zurich, Enero 2002. Capítulo 8 Acids and Bases for salts pág 214 numeral 8.1.9.

⁴ Helman José, Farmacotécnica Teórica y práctica, Tomo IV, Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982, Capítulo 30 Cristalización pág 1103-1143."

Además, con relación al método de preparación reclamado en la reivindicación 14 ese Despacho sostiene que el mismo son la simple aplicación de las técnicas de cristalización conocidas en D2 al compuesto 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-

hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico ya conocido en D1 y por lo tanto esta reivindicación también carecería de nivel inventivo a la luz de D1 y D2.

Así las cosas, concluye esa Oficina que las reivindicaciones 2 a 14 no incluyen características esenciales que hagan inventiva la reivindicación 1 y por lo tanto se consideran obvias.

Sobre estos señalamientos me permito dirigir la atención de ese Despacho a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales será completamente evidente que los documentos citados, ni por si mismos ni en combinación, contienen alguna sugerencia o evidencia técnica que haya podido servir de guía o motivación a la persona versada en la materia para alcanzar de forma **obvia o evidente** la materia de las reivindicaciones de la presente solicitud, lo que hará saltar a la vista que el señor Examinador introduce en su análisis de nivel inventivo un análisis en retrospectiva o hindsight para lograr la materia objeto de la invención en cuestión a partir de los documentos D1 y D2; con lo que queda completamente establecido que la materia revelada en la invención denegada es merecedora del privilegio de patente solicitado ya que, contrario a la posición de esa Oficina, dicha materia sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo tal como es exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, como me permito demostrar a continuación.

(i) Para comenzar me permito señalar que el señor Examinador analizó el nivel inventivo de la presente solicitud mediante la aproximación problema-solución en polimorfos de la Oficina Europea de Patentes (EPO) y frente a su análisis me permito señalar que:

- **Estado del arte más cercano a la invención**

El señor examinador ha identificado al documento D1 como el estado del arte más cercano a la presente solicitud porque este revela la base libre del compuesto 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (al cual me referiré de ahora en adelante como el "**compuesto A**") y su sal ditrifluoroacetato.

Sin embargo, me permito señalar que si bien la referencia D1 revela el compuesto A, este compuesto es solo uno de los 186 compuestos específicos que se revelan en D1.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Por otro lado, el señor Examinador manifiesta que el documento D1 "*sugiere la formación de la sal del succinato en forma cristalina (Ver página 40, línea 26 y página 41, líneas 1-6)*" a lo cual de manera respetuosa me permito señalar que **tal afirmación es incorrecta** y seto debido a que D1 revela una larga lista de posibles sales para CUALQUIERA de los 186 compuestos en forma de base libre, dentro de la que se incluye el succinato, y una lista de nueve (9) sales preferidas en la que **NO** se incluye el succinato (véase la página 40, líneas 27 a 28 de D1).

Adicionalmente, es necesario señalar que el párrafo de la página 41 señalado por el señor Examinador, se refiere a **solidos cristalinos de SOLVATOS y NO de SALES de compuestos**, y mucho menos a la sal de succinato.

Consecuentemente, es claro que no existe una sugerencia en el documento D1 que pudiera motivar a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar de manera particular la base libre del compuesto A de entre todos los compuestos revelados en D1, ni a elegir la sal de succinato de todas las demás sales allí mencionadas, así como D1 tampoco tiene una sugerencia de hacer una forma cristalina de una sal.

▪ **Problema Técnico Objetivo**

En este sentido, en primer lugar me permito indicar que la diferencia entre la revelación del documento D1 y la reivindicación 1 de la presente solicitud es que la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión reclama una sal cristalina de succinato del compuesto A en lugar de una base libre amorfa o de poca cristalinidad o una sal ditrifluoroacetato del compuesto A.

El efecto técnico de esta diferencia es que el compuesto objeto de la presente solicitud tiene un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto, lo que facilita el desarrollo de una formulación de este compuesto que pueda ser administrada directamente dentro del tracto respiratorio por inhalación.

Por lo tanto a partir del documento D1, que revela la base libre del compuesto A y su sal ditrifluoroacetato, el problema técnico objetivo de la presente solicitud puede ser definido como "**¿Cómo proporcionar una forma altamente cristalina de una sal del compuesto de formula (I) de D1, la cual tenga un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto, para facilitar el**

desarrollo de una formulación del compuesto, que pueda ser administrada directamente dentro del tracto respiratorio por inhalación?"

Contrario a esto, el señor Examinador afirma que el problema técnico a ser resuelto por la presente solicitud es "¿Cómo obtener una forma cristalina de la sal de ácido succínico del compuesto A que no sea higroscópica, ni delicuescente y con un punto de fusión relativamente elevado?"

Así las cosas, a la luz de las revelaciones y argumentos anteriores se hace evidente que el señor Examinador realiza un análisis en retrospectiva para establecer el problema técnico de la manera anteriormente señalada, toda vez que el señor Examinador no plantea dicho problema técnico a partir del compuesto de fórmula (I) de D1, que es el objeto de tal documento, sino que de manera particular dicho problema técnico es planteado a partir de la mención específica de la obtención de una forma cristalina de la sal de ácido succínico del compuesto A, **sin embargo dicha sal de ácido succínico del compuesto A ni siquiera es explícitamente revelada en D1.**

En consecuencia, salta a la vista que el señor Examinador ha elegido arbitrariamente al compuesto A y a la sal de succinato como punto de partida para el planteamiento del problema técnico de la presente solicitud (y por ende para la solución del mismo), sin embargo la persona versada en la materia que estuviera en conocimiento de las enseñanzas del documento D1 no podría de ninguna manera haber elegido de manera obvia al compuesto A para solucionar el problema técnico toda vez que este compuesto es solo uno de los más de 180 revelados en dicha solicitud, y mucho menos podría haber elegido de manera obvia a la sal de succinato del mismo y esto debido a que este compuesto en forma de sal ni siquiera se revela en tal documento del estado del arte.

▪ **Altura inventiva de la solución planteada**

A este respecto me permito manifestar que, a partir de las enseñanzas del documento D1, la persona versada en la materia que estuviera enfrentada con el problema de proporcionar una forma altamente cristalina de una sal del compuesto de fórmula (I), que tuviera un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto, para facilitar el desarrollo de una formulación de un compuesto que pueda ser administrado directamente dentro del tracto respiratorio por inhalación, no sabría por dónde iniciar para conseguir dicho objetivo.

Para esto la persona versada en la materia necesitaría emprender una experimentación exhaustiva a fin de tratar de conseguir un compuesto con estas propiedades deseadas. **Antes de este trabajo extensivo, dicha persona no sabría cuales compuestos formarían las mejores sales, cuales sales podrían ser, ni en qué medida una sal dada podría ser altamente cristalina de modo tal que tuviera un nivel de higroscopicidad aceptable y un punto de fusión relativamente alto.**

Pero tal como se discutió antes, no existe ninguna motivación en D1 para seleccionar particularmente al compuesto A, hacer la sal de succinato del mismo y luego hacer una forma cristalina de dicha sal a fin de alcanzar este objetivo y por lo tanto el compuesto reclamado por la reivindicación 1 de la presente solicitud es inventiva sobre las enseñanzas de D1.

Por último, frente al señalamiento que realiza el señor Examinador con relación a que *"cabe anotar que las sales de ácido succínico son entendidas en el ámbito farmacéutico como una elección empírica de primera línea, porque son sales que cristalizan fácilmente con alto grado de cristalinidad y que permite obtener sales con alto punto de fusión, buena purificación y propiedades adecuadas de estabilidad química"*⁽³⁾ me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que las sales de succinato no son la única opción de "primera línea" pues como será reconocido por la persona versada en la materia otras sales como las de clorhidrato, oxalato, sulfato, entre otras muchas posibles opciones, son utilizadas comúnmente para la preparación de compuestos que cristalicen fácilmente con alto grado de cristalinidad y que permitan obtener sales con alto punto de fusión, buena purificación y propiedades adecuadas de estabilidad química.

(ii) Por otro lado, con relación al documento D2 citado por el señor Examinador, me permito llamar la atención de esa Oficina, en primer lugar, al hecho que en la página 2223 de D2 bajo el título "Formación de sales" claramente se afirma que:

"Lamentablemente, no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal."

Así las cosas, para el presente caso es claro que la selección de la sal de succinato sobre cualquier otra sal no es un proceso simple ni predecible y además no habría sido posible predecir las sorprendentes propiedades superiores que exhibe la sal de succinato de forma cristalina 1 que es el objeto de la reivindicación 1 de la presente invención, razón por la cual la materia reclamada por la reivindicación 1 de la solicitud denegada goza de altura inventiva frente a las enseñanzas de D2.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar el hecho que el señor Examinador manifiesta que *"Este Despacho no deja de reconocer que la selección de una sal adecuada y el polimorfismo es un problema en la industria farmacéutica."* y que *"También es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades deseables."*, lo cual soporta la afirmación anterior de que la selección de una sal no es proceso ni simple ni predecible y si el proceso en cuestión no es predecible entonces no puede ser obvio.

Adicionalmente, frente a la afirmación hecha por el señor Examinador en cuanto a que los procesos de determinar una sal específica de un compuesto y encontrar un polimorfo de la misma con determinadas propiedades fisicoquímicas por medio de la determinación y control de factores como el solvente utilizado y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación de la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras "resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química" y que por consiguiente el compuesto objeto de la presente solicitud carece de nivel inventivo, me permito señalar que **tal conclusión no es correcta** pues dentro del ámbito de las patentes es un hecho conocido y aceptado que si partiendo de un documento del estado del arte se realizan modificaciones sobre los compuestos revelados en tal referencia y tales modificaciones no se desprenden de manera obvias a partir de las enseñanzas del mismo y se obtiene así un compuesto *nuevo* (como el polimorfo de la reivindicación 1 de la presente solicitud) que tiene propiedades fisicoquímicas particulares que tampoco eran evidentes a partir de las revelaciones de tal documento del estado del arte (como el polimorfo de la reivindicación 1 de la presente solicitud), se considera que el nuevo compuesto es también inventivo, pese a que tal compuesto haya sido obtenido por medio de procedimientos químicos que son "habilidades básicas para cualquier persona con formación en química.

En conexión con lo anterior, frente al señalamiento realizado por el señor Examinador surge también la siguiente pregunta **¿Podría un nuevo compuesto ser inventivo frente a las enseñanzas de un documento del estado del arte si dicho compuesto nuevo, a pesar de no ser obvio a partir de las revelaciones de tal referencia, fue obtenido por medio de reacciones químicas bien conocidas para la persona con formación en química y procedimientos que resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química?** La persona versada en el campo de las patentes reconocerá que la respuesta a esta pregunta es sí, pues a pesar que la obtención de dicho nuevo compuesto implicó el uso de procedimientos y reacciones químicas bien conocidas por la persona medianamente versada en química, el asunto a evaluarse en el análisis de nivel inventivo de una solicitud es si tales modificaciones estructurales sobre el compuesto del estado del arte son obvias y si las ventajas técnicas del nuevo compuesto son evidentes a partir de las revelaciones de tal referencia del estado del arte y no si para la obtención de tal compuesto nuevo fueron utilizados procedimientos y reacciones que son bien conocidas para la persona con formación en química.

(iii) Por otro lado, el señor Examinador al hacer referencia a *"Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado"* ha afirmado que *"No hay datos en la descripción ni en la respuesta dada por el solicitante sobre los parámetros farmacocinéticos para la forma cristalina 1 de la sal del ácido succínico del compuesto 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico para el compuesto base y para la sal trifluoroacetado, que permitan conceder algún efecto sorprendente al compuesto reivindicado en su actividad farmacológica."*

Frente a esta afirmación me permito manifestar que la presente invención **no involucra una mejora de la actividad farmacológica**. En este sentido, es importante aclarar que el problema técnico objetivo de la presente solicitud es "proporcionar una forma altamente cristalina de una sal del compuesto de formula (I), la cual tenga un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto, para facilitar el desarrollo de una formulación del compuesto, que pueda ser administrada directamente dentro del tracto respiratorio por inhalación" **razón por la cual es evidente que no se requiere ningún resultado farmacocinético para demostrar que la presente solicitud ha resuelto el problema técnico objetivo.**

(iv) Por último, el señor Examinador ha afirmado que *"Tal como se puede observar según lo expuesto anteriormente, se describen las ventajas de la forma 1 de la sal reivindicada, frente a la sal trifluoroacetado pero no existe una comparación respecto del compuesto base; lo que hace que esta evidencia técnica no permita un adelanto técnico sustancial frente a lo divulgado en D1."*

Frente a este señalamiento de manera respetuosa me permito dirigir la atención de esa Oficina a mi memorial de respuesta de 7 de Noviembre de 2012 en el que se proporcionó una comparación entre el compuesto objeto de la presente solicitud y el compuesto base (compuesto A revelado en D1) como sigue:

"Aunado a lo anterior, el solicitante se permite manifestar que el XRPD de la base libre del 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico indica que este sólido también tiene una baja cristalinidad. Dicha base libre además tiene un perfil complejo de DSC y tiene un punto de fusión bajo (aproximadamente 151°C) lo cual también indica su bajo nivel de cristalinidad. Adicionalmente, este compuesto también tiene un nivel bajo de higroscopicidad (aproximadamente 5% de peso ganado en el rango de humedad de 0% a 90% de humedad relativa)."

A pesar de lo anterior, adjunto a este memorial me permito presentar los resultados experimentales de XRPD, DSC y GVS de la base libre del 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico a partir de los cuales se hicieron las afirmaciones anteriormente mencionadas para la base libre de dicho compuesto.

Así las cosas, la comparación entre la base del compuesto A y el compuesto objeto de la presente solicitud queda completa con los resultados experimentales que se adjuntan a este memorial, y dicha comparación que pone de manifiesto las ventajas técnicas que tiene el compuesto objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud y el compuesto A de D1 es como se presenta a continuación:

El XRPD de la base libre del 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico indica que este sólido también tiene una baja

cristalinidad. Dicha base libre además tiene un perfil complejo de DSC y tiene un punto de fusión bajo (aproximadamente 151°C) lo cual también indica su bajo nivel de cristalinidad. Adicionalmente, este compuesto también tiene un nivel bajo de higroscopicidad (aproximadamente 5% de peso ganado en el rango de humedad de 0% a 90% de humedad relativa).

En contraste con lo anterior, la sal de ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico que es objeto de la presente solicitud tiene un alto grado de cristalinidad. Además, la forma de sal succinato de este compuesto tiene un buen nivel de higroscopicidad (es decir menor que aproximadamente 2.0% de peso ganado en el rango de humedad de 30% a 90% de humedad relativa) y un punto de fusión alto (aproximadamente 174 °C).

Tal combinación de características físicas le permite al compuesto objeto de la presente solicitud ser micronizado sin una descomposición significativa o pérdida de cristalinidad, por lo tanto proporciona un material con la distribución de tamaño de partícula correcto para su administración directa dentro el tracto respiratorio por inhalación. Esto a su vez conduce a una mejora de la eficacia sobre tanto la base libre y la sal de ácido ditrifluoroacético de dicho compuesto.

Tomando en consideración lo anteriormente expuesto, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de todo lo anterior, al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 la selección y agrupación de características particulares que permitan llegar a la forma cristalina 1 de la sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico que tiene el patrón de difracción de rayos X que se muestra en la reivindicación 1 de la presente solicitud y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que la sal de succinato de dicho compuesto tendría un alto nivel de cristalinidad, y valores de punto de fusión y de higroscopicidad que le permitirían ser micronizado sin una descomposición significativa o pérdida de cristalinidad proporcionando así un material con la distribución de tamaño de partícula correcto para su administración por inhalación, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo del compuesto reclamado por la solicitud en estudio.

En consecuencia, el compuesto reclamado por la reivindicación 1 es inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solos o en combinación, y dado que las reivindicaciones 2 a 14 del capítulo reivindicatorio son dependientes de la reivindicación 1 o se refieren a la forma cristalina 1 de la sal de succinato de la reivindicación 1, dichas reivindicaciones 2 a 14 también son inventivas frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solos o en combinación.

II. CONCLUSIÓN

En conclusión me permito señalar a ese Despacho que en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados D1 y D2 y aquellos documentos que contienen los conocimientos básicos de la persona medianamente versada en la materia, se estableció de manera incontrovertible **que la persona versada en la materia no podría obtener de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas de estos documentos la forma cristalina 1 de sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-**

5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico
que es objeto de la presente invención y que tampoco podría haber esperado
de manera obvia o evidente sus propiedades físicas particulares que le
permiten mejorar su distribución por inhalación y por lo tanto es irrefutable el Nivel Inventivo que conlleva el capítulo reivindicatorio de la solicitud denegada, ajustándose así la presente invención a lo preceptuado por el Artículo 18 de la Decisión 486.

Consecuentemente, es irrefutable que la presente solicitud sí goza del requisito de Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo citado en la Resolución Número **81058** ahora impugnada.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y proceder a revocar la Resolución Número **81058**, con el fin de que se conceda el privilegio de patente a la presente invención.

IV. PODER

Finalmente me permito recordarle a este Despacho que el documento que acredita mi calidad de representante legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado ante dicha entidad junto con mi solicitud de Agosto 11, 2008.

V. ANEXOS

Anexo me permito presentar:

- Resultados experimentales de XRPD, DSC y GVS de la base libre del 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

XRPD, DSC and GVS Data of

(Free base)

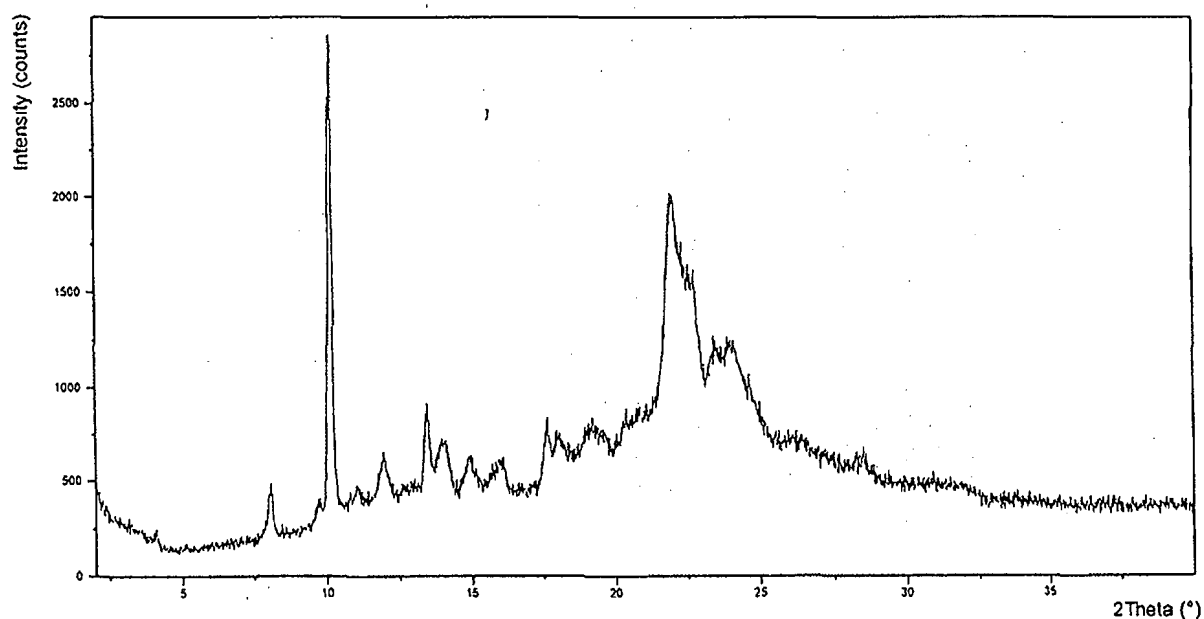


Figure 1 – XRPD of (Free base), batch R16830/45/1

Figure 1 shows (Free base), batch R16830/45/1 as poorly crystalline.

Form 1 Peak List

Characteristic XRPD angles and d-spacings for batch R16830/45/1 are recorded in Table 1. The margin of error is approximately $\pm 0.1^\circ 2\theta$ for each of the peak assignments. Peak intensities may vary from sample to sample due to preferred orientation.

Peak positions were measured using X'Pert HighScore Plus software.

Batch R16830/45/1	
$2\theta / ^\circ$	d-spacings / Å
8.0	11.0
10.1	8.7
12.0	7.4
13.5	6.6
14.0	6.3
14.9	5.9
16.0	5.5
17.6	5.0
22.0	4.0

Table 1 – Characteristic XRPD peak positions and d-spacings for R16830/45/1

(Free base) batch R16830/45/1

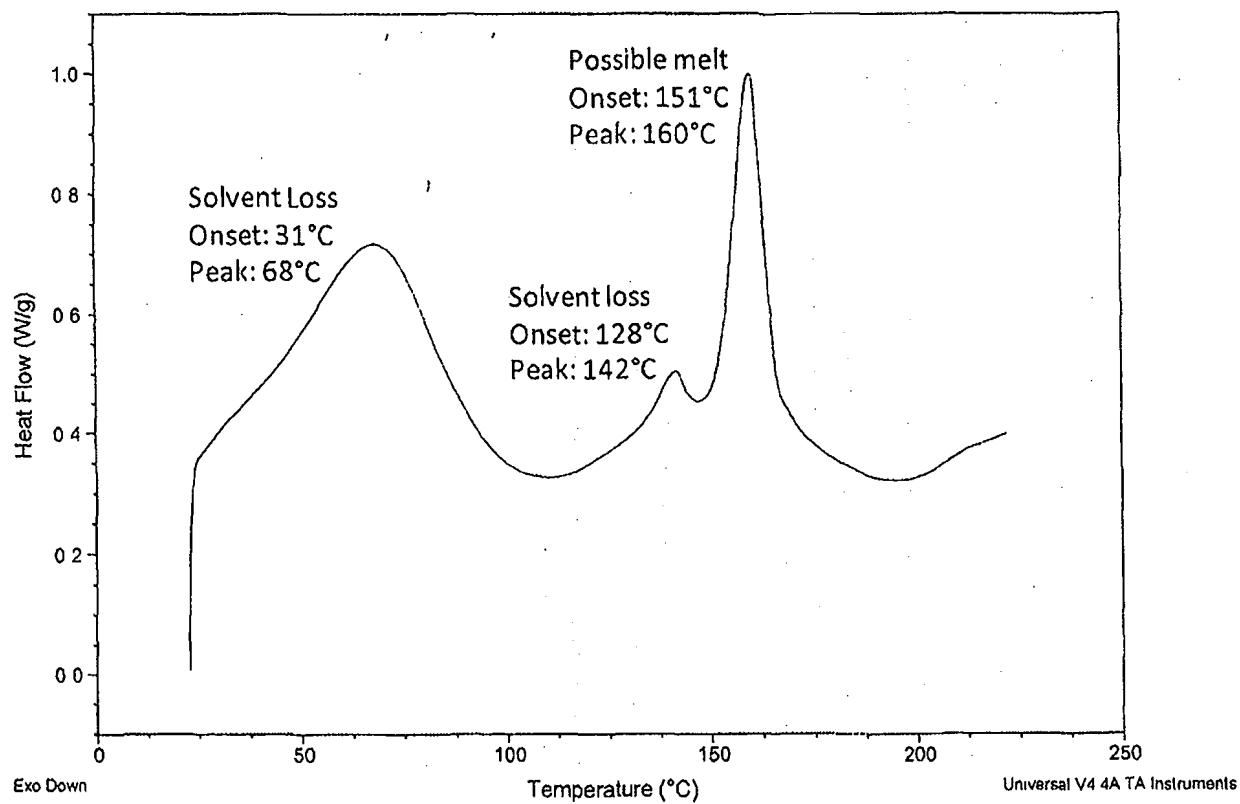


Figure 2 – DSC of () (Free base), batch R16830/45/1

Events observed:

Desolvation event at onset 31°C and 128°C.

Possible melt of (Free base) at onset 151°C.

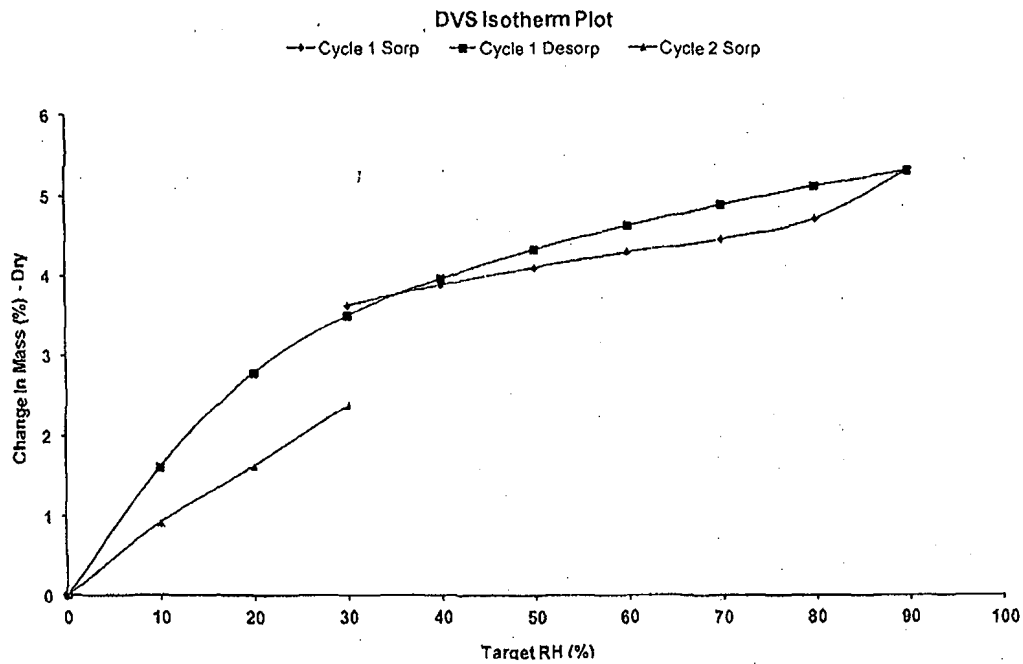


Figure 3 – GVS Isotherm Profile of (Free base), batch R16830/45/1

(Free base), batch R16830/45/1 adsorbed 5.3% w/w water across 0 – 90% Relative Humidity range at 25°C.