

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-236.625

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DICLORHIDRATO DE 2-AMINO-N-[7-METOXI-8-(3-MORFOLIN-4-ILPROPOXI)-2,3-DIHIDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLIN-5-IL] PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA"

Solicitante: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

Nuestra Ref.: P2013/000181

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 38948, notificada por edicto desfijado el 04 de septiembre de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1 La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 04 de octubre de 2013, con un Capítulo Reivindicatorio original de 15 reivindicaciones.

1.2 La sociedad Lafrancol S.A.S presentó oposición a la presente solicitud el 30 de enero de 2014. Posteriormente, en mi escrito del 07 de mayo de 2014 presenté argumentos en contra de dicha oposición.

1.3 La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) emitió el primer y único examen de fondo correspondiente al Oficio No. 9952 notificado por fijación en la lista No. 033 del 19 de agosto de 2014, objetando materia no patentable, la claridad y el nivel inventivo de la presente invención.

1.4 En respuesta al primer examen de fondo, el 06 de noviembre de 2014 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 7 reivindicaciones, y proporcioné argumentos en favor de la claridad y el nivel inventivo de la materia limitada.

1.5 La SIC por medio de la Resolución No. 38948, notificada por edicto desfijado el 04 de septiembre de 2015, niega las Reivindicaciones 1 a 7 por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución aquí recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, o aquellas que el Despacho considere susceptibles de patentabilidad.

Adicionalmente, que se acepte el Capítulo Reivindicatorio Divisional adjunto al presente Recurso.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1 Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar la claridad y el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 7 en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

a. Sobre la Claridad de las reivindicaciones:

Con relación a la claridad de las reivindicaciones, el Despacho sostiene lo siguiente:

La reivindicación 2 traslada las figuras 1 a 3 del espectro infrarrojo, espectro Raman y espectro ¹³C-RMN para caracterizar la sal diclorhidrato de Fórmula (II). Este tipo de caracterización no es aceptada dentro de las reivindicaciones, ya que no se admite la vinculación de figuras dentro de las mismas debido a que a partir de las misma no es posible determinar los valores exactos y las tolerancias correspondientes para los picos más representativos de cada espectro, toda vez que esto requiere de software que permita determinar los valores característicos de cada punto ya que no es posible fraccionar manualmente las escalas.

b. Sobre el Nivel inventivo

El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de D1: W02008/070150 (D1), EP 2168582 (D2), W02010/034414 (D3) y Libro Handbook of pharmaceutical salts (D4).

El documento D1 divulga (Ejemplo 13, pág. 22, líneas 22-24) el compuesto 2-amino- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

D2 divulga (Pág. 13, líneas 24-25, pág. 18, líneas 1,2) el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

D3 divulga (Pág. 80, líneas 18-19, pág. 36, líneas 22-25 y 30-33) el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

D4 divulga (todo el documento; págs. 145-147, 163, 167, 212, 250-251, 289-290) ácidos y bases empleados en la formación de sales farmacéuticamente aceptables, así como el mejoramiento de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos mediante la formación de sales.

Con relación al Nivel Inventivo de la materia objeto de la presente solicitud, el Despacho analiza los argumentos de la solicitante a la luz del estado de la técnica, particularmente D4 y concluye que:

[...], esta Superintendencia se permite manifestar que los resultados de estabilidad y solubilidad presentados por la solicitante corresponde a la determinación de propiedades fisicoquímicas del compuesto clorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida en la forma salina aquí reclamada, estos datos no representan ninguna ventaja o efecto sorprendente ya que tan solo se ratifica las enseñanzas del estado de la técnica representado en el documento D4 que indica que las diversas formas salinas y para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras (Pág. 163). Por lo tanto, como se indicó en el análisis de patentabilidad la identificación de propiedades fisicoquímicas de una nueva forma salina, corresponde a una tarea rutinaria de preformulación y no representa un avance técnico real y tampoco un salto

cualitativo a la regla técnica porque no existe ningún efecto asociado, al no presentarse alguna prueba que permitiera determinar las ventajas reales de la nueva sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, para el cual ya era conocida su actividad como inhibidor de PI3K útil en el tratamiento de desórdenes hiperproliferativos y/o angiogénesis.

Es evidente pensar en la conservación de esta actividad tras la formación de la sal, toda vez que al producirse la solubilización de la misma se logra la disociación y por ende se recupera la base libre cuya actividad terapéutica es conocida.

Indica la solicitante que D1, D2, D3 y D4 no describen o enseñan específicamente la sal diclorhidrato puro del compuesto (I), D1 a D3 divulgan la base libre y no el diclorhidrato. Esta sal es estable contra la reversión en agua a la base libre. Además, la sal diclorhidrato tiene una estabilidad superior en agua en comparación con otras sales mencionadas. Esto significa que la sal no revierte en agua a la base libre bajo condiciones probadas, es decir, no ocurre precipitación de la base libre. Adicionalmente, la cristalinidad fue superior versus la sal monoclorhidrato. La sal diclorhidrato (II) de la presente invención, es que mejora el proceso de purificación y el procesamiento final ya que es estable como sólido y en solución. También se presenta una potencia levemente mejor con la forma de sal de diclorhidrato en el ensayo bioquímico.

En cuanto tiene que ver con los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar que si bien los documentos D1, D2, D3 y D4 no divulgan de manera explícita el diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, dichas anterioridades sí proveen enseñanzas suficientes que direccionan a la persona versada en la materia a establecer las posibles formas salinas que se deriven de esta con la finalidad de identificar aquellas que provean ventajas farmacotécnicas en el proceso de pre-formulación.

Por otra parte, el documento D4 indica que la preparación de sales de un compuesto activo es comúnmente usada para modular las propiedades

fisicoquímicas. En muchos de los casos el objetivo es incrementar la solubilidad (o velocidad de disolución) para impartirle biodisponibilidad o para incrementar la farmacotécnica de compuestos ionizables poco solubles (Pág. 163). En consecuencia, la persona versada en la materia encontraría suficiente motivación en el arte previo para desarrollar el diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida mediante la reacción de dicho compuesto con el ácido clorhídrico y lograr modificar la solubilidad y estabilidad del mismo como lo enseñan D1 a D4.

Como se indicó en el examen de patentabilidad, la selección de la sal diclorhidrato se deriva de un estudio común en el proceso de pre-formulación, ya que D4 también indica las estrategias y características que deben evaluarse para la selección de una forma salina particular. Este documento enseña que es importante determinar si un ácido o base particular es adecuado para la formación de una sal. Si la formación de la sal parece ser posible, la cuestión es determinar cuál de los muchos iones disponibles podría ser el más adecuado para el propósito, lo cual se establece tras el análisis de los siguientes factores: estudio de viabilidad de la formación de la sal, relación solubilidad-pH, modelamiento teórico de la relación solubilidad-pH, viabilidad de la formación de di-sales, efecto del contra-ión en la solubilidad de la sal y el efecto del solvente orgánico en la formación de la sal (Págs. 137 a 153). Para la selección de la sal más apropiada se puede aplicar el enfoque multinivel que evalúa la formación de cristales, la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de la forma cristalina, los efectos de la humedad en la forma cristalina (transición), y la biodisponibilidad (Pág. 154 a 156).

Por otra parte, los resultados de la caracterización fisicoquímica presentados en la descripción y en las reivindicaciones tales como el espectro IR, es espectro Raman y el espectro ¹³C-RMN, son propiedades físicas que se derivan de la naturaleza del estado sólido de la molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 a D4 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud. Esta Superintendencia reitera que la presente solicitud carece de altura inventiva ya que como se indicó anteriormente la formación de sales y no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema

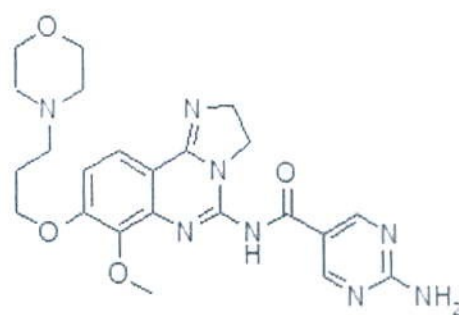
específico, y aunque se trata de una nueva sal del compuesto diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il] pirimidin-5-carboxamida, esta es producto de un estudio de pre-formulación efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para formar sales dada su estructura química. Igualmente, los procesos utilizados para desarrollar la sal reclamada corresponden a la aplicación de la tecnología de formación de sales de adición sugerida en DI a D4, por lo tanto, al carecer el producto obtenido a través de dicho método de nivel inventivo el método para obtenerlo tampoco es sorprendente ya que no se resuelve ningún problema a través del mismo.

En cuanto a los argumentos de la solicitante, este Despacho reitera que la necesidad de modificar las propiedades físicas de una molécula farmacéuticamente activa es un problema permanente en la industria; también es cierto que solamente algunas sales presentan propiedades deseables. Sin embargo, en este caso particular la sal reivindicadas son el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador (en este caso preformulador), es determinar las propiedades fisicoquímicas de la de las sales que se pueden obtener del compuesto de fórmula (II), aplicando las metodologías de desarrollos de sales divulgadas en D4, en donde el trabajo del preformulador consiste en establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas (Capítulo. 4). Por otra parte, la forma base de un compuesto puede poseer una velocidad de disolución inadecuada resultando una pobre absorción oral, por lo que la preparación de sales usando ácidos farmacéuticamente aceptables es una estrategia común para proporcionar biodisponibilidad (Capítulo 5). En consecuencia, la presente solicitud corresponde a una sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida que logra el mismo efecto técnico que la base previamente conocida ya que la solicitud no evidenció la solución de un problema técnico mediante la sal diclorhidrato reclamada.

3.2 a- En primer lugar, en respuesta a las objeciones y argumentos del Despacho, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto**, el cual reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 06 de noviembre de 2014.

En particular, y siguiendo las observaciones y recomendaciones elevadas por la SIC que fundamentan la actual decisión de rechazo, la solicitante ha decidido limitar drásticamente sus reivindicaciones a tan solo un compuesto y a la composición farmacéutica que lo comprenden.

Por lo tanto, se presenta un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado que contiene 2 reivindicaciones, donde la Reivindicación 1 se refiere a la sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de la Fórmula (II):



. 2 HCl

(II),

o un tautómero de la misma;

mientras que la Reivindicación 2 se refiere una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende la sal de diclorhidrato de acuerdo a la Reivindicación 1.

Valga la pena resaltar que el compuesto reivindicado es la sal de diclorhidrato de copanlisib. Por lo tanto, las actuales reivindicaciones cumplen con el requisito de claridad ya que la antigua Reivindicación 2 objetada ha sido completamente eliminada, así como las antiguas Reivindicaciones 3 a 7 referidas a un método de preparación de la sal de diclorhidrato de fórmula (II).

Vale la pena 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 limitación de la materia reivindicada.

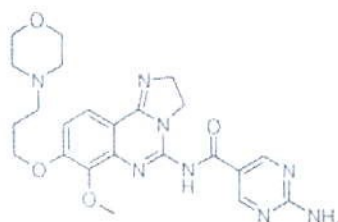
No obstante las restricciones introducidas en el alcance de las actuales reivindicaciones, la solicitante se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional para la materia cancelada en la presente solicitud a los efectos de resguardar sus legítimos derechos sobre su invención. En particular, es importante resaltar que la solicitud divisional adjunta al presente recurso de reposición **CUMPLE** con todas las disposiciones legales de **Artículo 36 de la Decisión 486**, ya

que la materia allí reclamada no implica una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por lo que debe ser COMPLETAMENTE ACEPTADA para trámite independiente de la solicitud parental.

b- i) Ahora bien, con respecto al nivel inventivo, El Despacho sostiene que las reivindicaciones previas no son inventivas con respecto a las referencias D1: WO2008/070150, D2: EP2168582, D3: WO2010/034414 y D4: Handbook of pharmaceutical salts, 2012.

Al respecto, la solicitante desea señalar respetuosamente que está en desacuerdo con tales apreciaciones, ya que las conclusiones a las que llega el Despacho parecer ser el resultado de un análisis de la invención realizado con el beneficio de la retrospectiva, análisis que, ciertamente, no es permitido en el contexto de la evaluación del nivel inventivo

En efecto, dichas referencias no dan a conocer el problema técnico planteado por la presente invención ni la solución técnica reivindicada que se relaciona con la sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo [1,2-c quinazolin- 5-il] pirimidina-5-carboxamida (copanlisib) de fórmula (II):



. 2 HCl

(II).

La sal de diclorhidrato que se reivindica es útil para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad; en particular para tratamiento y/o profilaxis de un trastorno hiper-proliferativo y/o de angiogénesis, más particularmente para el tratamiento o la profilaxis del cáncer, en particular cáncer de pulmón, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma de hepatocitos, cáncer de páncreas, carcinoma de hepatocitos o cáncer de mama.

Como se indica en el Capítulo Descriptivo, para un compuesto farmacéutico dado se desean formas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto farmacéuticamente activo, con el objeto de aumentar la eficacia farmacéutica de dicho compuesto farmacéuticamente activo, por ejemplo mejorar las características físicas, tales como estabilidad química, estabilidad física, solubilidad in vivo, mejorar la absorción del compuesto farmacéuticamente activo in vivo, etc. Adicionalmente, una sustancia droga podría idealmente venir en una forma cristalina estable que se pueda producir de un modo confiable. Las formas amorfas o cristalinas de bajo orden (por

ejemplo formas mesomórficas) son menos atractivas ya que tienen el riesgo de un cambio de forma posterior y cambios de las propiedades físicas, tal como cualquier persona medianamente versada en la materia lo sabe.

Sin embargo, el compuesto de Fórmula (I) (el cual es una base libre) podría ser sólo preparado en una forma mesomórfica que es estable en forma sólida, pero inestable a 70°C en solución acuosa ácida y corre el riesgo mencionado anteriormente de un cambio de forma posterior.

La formación de una forma de sal cristalina de la base libre (I) podría resolver el problema mencionado anteriormente una vez que las propiedades de esta forma son ventajosas respecto a las propiedades de la base libre (I). En los esfuerzos de los inventores por preparar formas de sal cristalinas de (I), los mismos experimentaron que la preparación de formas de sal cristalinas de (I) no es tan fácil como cualquier persona medianamente versada en la materia esperaría de un compuesto que tiene centros básicos.

Adicionalmente, el compuesto de Fórmula (I) exhibe muy baja solubilidad en agua y mayor parte de solventes orgánicos. Con dos centros muy básicos (véase Tabla I), la solubilidad se mejora fuertemente en medio ácido. Consecuentemente, la purificación y el procesamiento final del compuesto de Fórmula (I) es una tarea difícil.

Más particularmente, respecto a la estructura química única del compuesto de Fórmula (I), las propiedades físicas del compuesto de Fórmula (I) no son sólo desafiantes respecto al proceso químico, el manejo de la sustancia activa y la producción del producto activo, sino que, adicionalmente, ofrece desafíos significativos para el desarrollo de un método de HPLC estable y confiable también.

Por lo tanto, es altamente deseable tener una forma farmacéuticamente aceptable y cristalina del compuesto de Fórmula (I) la cual permita su purificación confiable, por ejemplo, por cristalización, en vista de la dificultad, problemas técnicos específicos y solubilidad acuosa muy baja, y que sea fácil de manejar (por ejemplo, que es un sólido de libre fluidez).

En este sentido, se han hecho diferentes intentos para preparar sales cristalinas del compuesto de Fórmula (I). La formación de formas de sal cristalina **probó ser difícil, ya que en general no se logró una solución y en varios casos se formaron materiales similares a goma, pegajosos.**

Inesperadamente, y esto representa un soporte para el desarrollo de la presente invención, se ha descubierto que la sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I), de la presente

invención (de la cual no hay divulgación específica conocida en el arte previo por el conocimiento del solicitante), posee propiedades técnicamente ventajosas tal como se muestra en la siguiente tabla comparativa (ver tabla 5 de el Capítulo Descriptivo).

Propiedad	Ácido cítrico (Ej. Comp. 3)	Ácido succínico (Ej. Comp. 4)	Ácido maleico (Ej. Comp. 5)	Ácido metansulfónico (Ej. Comp. 6)	Ácido clorhídrico (Ej. 1)	Compuesto de fórmula (I). base libre	Criterios
estequiometría	~ 1: 1	~ 1: 1	~ 1: 2	~ 1: 2	1: 2		En base a HPLC/IC
proceso químico	O	—	O	—	O	—	rendimiento, procesamiento final
pureza	+	+	O	O	+	O	área % en HPLC
estabilidad de sal	O	—	+	n.d.	++	n.a.	desintegración con/en agua
cristalinidad	O	—	+	O	++	O	XRPD
hidratos					~ 4 H ₂ O		1 semana a 95% r.horas.; solub. acuosa
solubilidad acuosa	~ 8,5.	~ 5,5	> 8,1	> 8,3	> 8,8	—	16h a 25 °C (mg/100ml)
estabilidad térmica en solución	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	O	24h a 70°C; 1 semana a 25°C
estabilidad térmica de sólido	+	— —	+	+	+	++	1 semana a 90°C
CD global	O	— —	O	— —	+	O	

- muy desventajoso
- desventajoso
- O indiferente
- +: ventajoso
- ++: muy ventajoso
- n.a. No aplicable.
- n.f.: no hallado
- n.d. no determinado; sin solución transparente después de filtración, probablemente debido a formación de micelas.

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia no podría anticipar las ventajosas e inesperadas propiedades de las sales de la presente invención, especialmente porque la referencia a sales es general y amplia, y no permite anticipar cuál de ellas entre una gran variedad de posibles sales exhibiría las propiedades ventajosas de la presente invención.

Solo a partir del conocimiento de la presente invención, la persona medianamente versada en la materia se vería inducido podría a obtener el diclorhidrato del compuesto de fórmula (I) esperando detectar las propiedades beneficiosas descriptas por los presentes inventores.

En efecto, los documentos del arte previo citados, a saber:

- D1: WO 2008/070150 A1 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [EE.UU.]; HENTEMANN MARTIN [EE.UU.]; WOOD JILL [EE.UU.]) 12 de junio de 2008 (2008-06-12) citados en la solicitud,
- D2: EP 2 168 582 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 31 de marzo, 2010 (2010-03-31),
- D3: WO2010/034414 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; LIU NINGSHU [DE]) 01 de abril 2010 (2010-04-01), y
- D4: HandBook of pharmaceutical salts

No ensañan ni revelan las sales de diclorhidrato del compuesto de fórmula (I) ni que estas pudieran exhibir las ventajosas e inesperadas propiedades respecto de otras sales.

En efecto, los documentos D1, D2 y D3 divulgan la base libre del compuesto de fórmula (I) y se refieren **en forma general a las sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula general (I)** que pueden ser entre otras la sal de ácido clorhídrico (véase en D1: página 22, líneas 22-24; ejemplo 13; reivindicaciones 37,40-43; y en D2, página 13, líneas 24, 25, página 16, líneas 22,

23, 27; página 18, líneas 1, 2, reivindicaciones 1, 2, 28 y en D3, página 36, líneas 15-18; página 80, líneas 18, 19; reivindicación 28).

Por su parte, D4 refiere a sales farmacéuticamente aceptables de principios activos en general, pero no se refiere en particular **a la sal de diclorhidrato de copanlisib**.

Por lo tanto, ninguno de los documentos describe específicamente la sal diclorhidrato del compuesto (I). Ninguna de estas referencias puede anticipar la presente invención, por lo que ella resulta novedosa respecto del arte previo citado.

Consecuentemente, el objeto reivindicado de las actuales reivindicaciones 1 y 2 es novedoso sobre estas enseñanzas del arte previo.

ii) En cuanto al requisito de Nivel inventivo, el objeto de la nueva Reivindicación 1 difiere de la técnica anterior en que se refiere a la sal diclorhidrato del compuesto (I), mientras que D1 y D3 divulgan la base libre.

Por consiguiente, el problema a resolver puede ser considerado como la provisión de una sal alternativa del compuesto de fórmula (I) que sea adecuada para el tratamiento del cáncer.

El Capítulo Descriptivo muestra pruebas comparativas de la sal de diclorhidrato con respecto a otras sales y la base libre (véanse las páginas 38-42).

Las conclusiones extraídas de estas pruebas comparativas es que la sal reivindicada **es ventajosa** en términos de **pureza, estabilidad, cristalinidad y estabilidad acuosa** sobre otras sales y que la sal diclorhidrato muestra una **mejor potencia** en ensayos bioquímicos que la base libre.

Al respecto el Capítulo Descriptivo indica:

"Primero, como se vio en el Ejemplo Comparativo 1, inesperadamente, los resultados indican que no se formó un monoclórhidrato cristalino del compuesto de Fórmula (I): el mismo fue predominantemente amorfo. Por el contrario, como se vio a partir del Ejemplo 1, la sal de diclorhidrato de Fórmula (II) puede formar una sal de diclorhidrato estable cristalina. La sal de diclorhidrato cristalina es estable contra la reversión en agua a la base libre.

Además, la sal de diclorhidrato de la presente invención tiene una estabilidad superior en agua en comparación con otras sales mencionadas. Esto significa que la

sal no revierte en agua a la base libre bajo las condiciones probadas, es decir no ocurre precipitación de la base libre.

La cristalinidad de la sal de diclorhidrato de la presente invención fue superior versus la sal de monoclórhidrato (que se halló predominantemente amorfa por XRPD).

Segundo, como se ve a partir del Ejemplo Comparativo 5, (tabla de caracterización), a partir de los resultados de XRPD, los comentarios son que hay diferencias en la sal de maleato del compuesto de Fórmula (I) del Ejemplo Comparativo 5: como se menciona, estas diferencias son probablemente debidas a integración del solvente.

Además, se puede ver a partir del Ejemplo Comparativo 5 que la pureza de la base no mejoró con la formación de la sal de maleato. Por el contrario, como se ve en el Ejemplo 1 (la sal de diclorhidrato de la presente invención), se puede ver que la pureza de la base libre mejoró con la formación de la sal de diclorhidrato.

Además, mejoró la calidad de la sustancia droga con la formación de la sal de diclorhidrato.

Más aun, una propiedad técnicamente ventajosa adicional de la sal de diclorhidrato (II) de la presente invención es que la forma de sal cristalina idealmente ayudaría además a mejorar el proceso de purificación y el procesamiento final: es estable como sólido y en solución, y se ajusta a la estrategia galénica (por ejemplo la sal de la presente invención se disuelve más rápidamente que el compuesto de Fórmula (I) (la base libre), lo que representa una clara ventaja técnica.

Por lo tanto, globalmente, como se ve a partir de la Tabla 5, el diclorhidrato es sorprendentemente ventajoso en términos de pureza, estabilidad de sal, cristalinidad, y solubilidad acuosa.

Más aun, muy importantemente, como se ve en los ensayos bioquímicos de PI3K α y PI3K β : tanto la base libre como la sal de diclorhidrato mostraron actividades similares tanto en el ensayo bioquímico de PI3K α como de PI3K β . La potencia levemente mejor con la forma de sal de diclorhidrato podría deberse a una mejor solubilidad. Esto es claramente muy ventajoso.

Estos resultados no son derivables de arte previo citado en el informe de búsqueda internacional que coincide en parte con el arte previo citado en la presente oposición y por lo tanto, pueden ser evaluados como un efecto sorprendente".

Por lo tanto, se concluye que

- Ninguno de los documentos de la técnica anterior menciona específicamente, sugiere o enseña sales específicas de copanlisib,
- Ninguno de los documentos de la técnica anterior se menciona específicamente, sugiere o enseña una sal clorhidrato de copanlisib, y, por otra parte,
- Ninguno de los documentos de la técnica anterior mencionados revela tales diferencias en las propiedades físicas de monoclóridato copanlisib y diclorhidrato de copanlisib: las propiedades físicas de dihidrocloruro copanlisib en comparación con los de la monohidrocloruro correspondiente, como se muestra en la presente solicitud de patente, son por lo tanto sorprendentes, y, como también se observa en la solicitud presentada, totalmente útil para la formulación del fármaco.

En consecuencia, el objeto reivindicado debe ser considerado inventivo a la luz de D1-D4.

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

5. NOTIFICACIÓN

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

Atentamente,



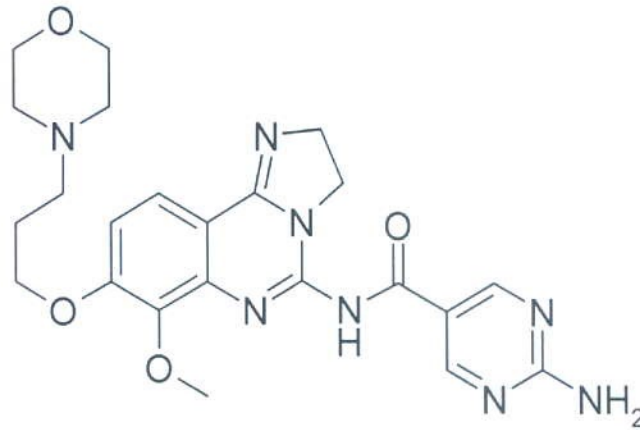
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago por concepto de tasa de modificación voluntaria
- Solicitud Divisional

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Recurso de Reposición)

1. Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de Fórmula (II):



. 2 HCl

(II),

o un tautómero de la misma.

2. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la sal de diclorhidrato de acuerdo a la Reivindicación 1.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0097613

Bogotá D.C., Septiembre 04 de 2015 - 16:31:17

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	705549423	04/09/2015	7.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	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. 13-236625- -00013-0000

Fecha 2015-09-18 16:59:33 Dep 2020 DIR NUEVASCH
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 412 REPOSPRESRECU Folios 16

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

, Septiembre 4 de 2015 - 16:31:22