

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-183.058

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "FORMA CRISTALINA DE DIMALEATO DE (6R,9R)-9-[4-(3-CLORO-2-FLUOROFENILAMINO)-7-METOXIQUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZAESPIRO[5.5]UNDECAN-5-ONA"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2013/000126

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. 11314, notificada por edicto desfijado el 17 de abril de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1. La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 01 de agosto de 2013, con un Capítulo Reivindicatorio original de 17 reivindicaciones.

1.2. La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) emitió el primer y único examen de fondo notificado por fijación en la lista No. 037 del 16 de septiembre de 2014, correspondiente al Oficio No. 11538, objetando el título, la claridad, la unidad de invención y el nivel inventivo de la presente invención.

1.3. En respuesta al primer examen de fondo, el 10 de diciembre de 2014 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 2 reivindicaciones, modifiqué el título de la invención y

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

proporcione argumentos con el fin de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y nivel inventivo elevadas por la Examinadora en el primer y único examen de fondo.

1.4 Según la Resolución No. 11314, el Despacho niega las Reivindicaciones 1 y 2 por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes, o aquellas que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

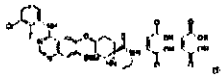
3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

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

3.1 a- El Despacho insiste en que los documentos WO2010/026029 (D1) y “Polymorphism in pharmaceutical solids”¹ (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

De acuerdo con la Resolución No. 11314, el Despacho argumenta que D1 divulga el compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, el cual puede encontrarse en forma de tautómeros y sales de adición, junto con ácidos orgánicos (p. 20, compuestos 1.86 y 1.87, Reiv. 2). Adicionalmente, D2 enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (p. 1 a 4, Tabla 2), y da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (p. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (p. 318 a 430). El Despacho presenta una tabla en la que compara las características técnicas esenciales de la presente invención y D1 y D2:

¹ H. G. Brittain, ed., *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2nd ed, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 192 (New York: Informa Healthcare, 2009).

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I)  o tautómeros del mismo.	Los compuestos tautoméricos: (1.86) anti-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona (1.87) syn-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona Los cuales pueden estar en forma de sales de adición.	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)
caracterizado porque se manifiestan reflejos en el diagrama de polvo de rayos X con valores d_{hkl} de 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85 y 3.61 Å; y adicionalmente comprende picos de difracción de rayos X en 12.43, 15.33, 18.92, 20.37, 21.38 y 24.67 grados 2 θ cuando se mide utilizando radiación CuK α .	No lo divulga.	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)

A partir de la anterior tabla y la aproximación Problema-Solución en polimorfos (basada en el texto “*Patenting Polymorphs at the European Patent Office*” de la Dr. Sofia Papathoma) el Despacho concluye:

- D1 es el estado de la técnica más cercano, pues divulga el compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, como se mencionó anteriormente;
- la presente invención se diferencia de D1 en que la anterioridad no establece que el compuesto de Fórmula (I) allí divulgado pueda encontrarse en forma de cristal, y D1 tampoco especifica los parámetros del espectro de difracción de rayos X;
- el efecto técnico derivado de lograr una nueva configuración cristalina de las sales dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona es obtener una forma sólida alternativa de un compuesto conocido, la cual presenta propiedades fisicoquímicas modificadas, tales como baja higroscopicidad (evidenciado en los gráficos de las isotermas de sorción de las Figuras 3a y 3b);
- el problema técnico que pretende resolver la invención consiste en “¿Cómo obtener polimorfos de las sales del compuesto -[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona el cual es un compuesto divulgado en el documento D1?”;
- para el Despacho, los datos del ensayo biológico presentados, que evidencian que el compuesto (I) posee un IC₅₀ de 4nM, no demuestran una ventaja o superioridad de la sal reivindicada, pues no existen estudios comparativos frente al compuesto base divulgado en D1;
- el Despacho argumenta que los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad que ya era conocida, como lo es la capacidad de

inhibición de la proliferación dependiente de EGFR que se había divulgado en D1 (p. 1);

- a partir de lo anterior, la SIC concluye que la sal dimaleato cristalina del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona reclamado en la presente solicitud es una forma sólida alternativa que conserva la misma actividad terapéutica reconocida para el activo;
- adicionalmente, los isotermas de sorción presentados no son sorprendentes o inesperados, debido a que es conocido que la formación de sales y polimorfos de lugar a modificaciones en las propiedades fisicoquímicas de un sólido, entre las que se encuentra la higroscopicidad;
- los resultados presentados no evidencian una eventual ventaja farmacológica o tecnológica frente al compuesto base previamente conocido y se limitan a caracterizar el sólido reclamado mediante técnicas ampliamente conocidas en la literatura;
- el Despacho considera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada es obvia, pues D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo. De acuerdo con el Despacho, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia producen, a menudo, que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales están citadas en la Tabla 2 de D2 (p. 3), entre las que se encuentran la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad;
- los diferentes polimorfos de una sustancia tienen diferentes propiedades físicas derivadas de las diferencias en el empaquetamiento molecular (existen diferentes dimensiones, forma, simetría, capacidad y volúmenes vacíos en las celdas unitarias de los polimorfos);
- las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre las formas cristalinas son de interés para la industria farmacéutica porque sus manifestaciones pueden llevar, algunas veces, a diferencias observables con implicaciones en el procesamiento, formulación y biodisponibilidad. Los estudios realizados hacen parte de la rutina del desarrollo farmacéutico;
- D2 también enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar las solubilidades en agua. De acuerdo con el Despacho, dicha anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones más comunes, entre los que se encuentra el anión maleato (p. 79 y 80, Tabla 2);

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- para la SIC, es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal. Así, las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, y los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente²;
- así, la formación de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en D2 (p. 79 y 80), y éste ya divulgaba que el anión maleato es farmacéuticamente aceptable y uno de los preferidos en la industria farmacéutica;
- D2 también enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo, entre las que se encuentra la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información sobre la estructura cristalina de la sustancia, el XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, terahertz y Raman (p. 318);
- la SIC concluye que se pretende protección para un estado cristalino de la sal dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona y sus tautómeros, el cual aunque es nuevo, se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad sobre la cual se tiene amplio conocimiento de acuerdo con D1 y D2. Así, para la SIC la persona medianamente versada en la materia encontraría sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre polimorfismo y formación de sales de acuerdo con D2, en el compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de una forma cristalina de dicho compuesto como la aquí reclamada, por lo que ésta carece de nivel inventivo.

b- En contestación a mis argumentos presentados en respuesta al primer y único examen de fondo, el Despacho asevera lo siguiente:

- los datos relacionados con la menor higroscopicidad fueron considerados durante el estudio de patentabilidad realizado, sin embargo, para la SIC éstos corresponde a la caracterización de una forma cristalina mediante técnicas ampliamente conocidas, como se evidencia en D2;

² La SIC cita como pie de página el texto: Journal of Pharmaceutical Sciences. (1977) Pharmaceutical Salts. Vol, 66(1).

- la determinación de los parámetros fisicoquímicos de un polimorfo (tales como termogravimetría, XRD, XRD en monocristal, espectroscopia IR, NIR, terahertz, y Raman) hace parte de los estudios de preformulación comúnmente realizados con la finalidad de identificar un estado sólido favorable para el desarrollo farmacotécnico;
- los resultados de higroscopicidad presentados no pueden considerarse sorprendentes o inesperados, puesto que las diferentes propiedades fisicoquímicas que pueden tener los polimorfos son ampliamente conocidas;
- no existe información técnica relacionada con la estabilidad cristalina que alcanza el polimorfo, que pueda ser verificada;
- D1 y D2, en conjunto, proporcionan información suficiente para que la persona medianamente versada en la materia se motive a identificar las sales y formas cristalinas que eventualmente ofrezcan mayores ventajas farmacotécnicas para el compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona divulgado en D1;
- aunque D1 no divulgue específicamente la sal dimaleato del compuesto activo, el Despacho determinó que dicho compuesto puede encontrarse en forma de sales de adición o hidratos (p. 15 de D1), lo cual se considera una primera motivación para que la persona medianamente versada en la materia se vea motivada a lograr las sales de ese agente;
- finalmente, para el Despacho *“los estudios de polimorfismo constituyen una tarea permanente en la industria; también es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades deseables. Sin embargo, en este caso particular la sal y los polimorfos reivindicados 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 sal dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, y establecer si esta puede existir en otras formas cristalinas aplicando las metodologías de desarrollos de cristales divulgadas en D2, en donde el trabajo del preformulador consiste en establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas; teniendo en cuenta que la forma sólida preferida es generalmente la más estable termodinámicamente”*³ (subrayado fuera de texto).

³ Resolución No. 11314, notificada por edicto desfijado el 17 de abril de 2015, página 10, segundo párrafo.

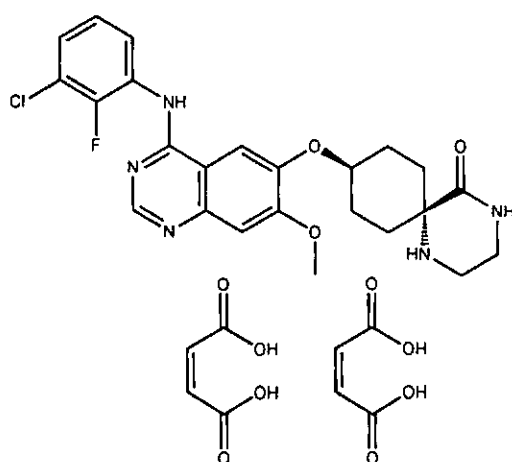
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

3.2. En cuanto al arte previo citado por el Despacho, me permito realizar el análisis de nivel inventivo utilizando la aproximación “*problema-solución*” en polimorfos, que utilizó la SIC en la Resolución aquí recurrida.⁴

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*”⁵ (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.

Adicionalmente, vale la pena señalar que la Reivindicación 1 de la presente invención reclama un compuesto cristalina de Fórmula (I):



caracterizado porque se manifiestan reflejos en el diagrama de polvo de rayos X con valores d_{hkl} de 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85, y 3.61 Å; y adicionalmente comprende picos de difracción de rayos X en 12.43, 15.33, 18.92, 20.37, 21.38 y 24.67 grados 2θ cuando se mide utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, o tautómeros del mismo.

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

En este punto, el método “*problema-solución*” tenido en cuenta por el Despacho 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.⁶ Así, la SIC ha considerado para el

⁴ 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>).

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.1.

⁶ Papathoma, S., *op. cit.*, diapositiva 19

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

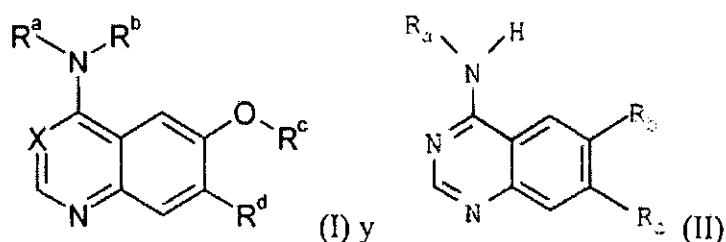
presente caso que el documento más cercano a la invención reclamada es D1, porque divulga el compuesto de Fórmula (I).

Efectivamente D1 puede considerarse como el documento más cercano a la presente invención en tanto éste divulga los isómeros *syn* y *anti* del compuesto (6*R*,9*R*)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona, en los compuestos 1.86 y 1.87 de la p. 20 de D1:

(1.86) anti-9-[4-(3-chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one

(1.87) syn-9-[4-(3-chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one

Sin embargo, me permito resaltar un hecho que para la SIC es aparentemente insignificante a pesar de que lo mencioné en mi respuesta al primer y único examen de fondo. **D1 no sólo divulga** los isómeros *syn* y *anti* del compuesto (6*R*,9*R*)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona, sino que se refiere de manera general al uso de los compuestos de Fórmulas (I) y (II):



en donde la lista donde se encuentran los isómeros *syn* y *anti* comprende otros **divulga otros 89 compuestos**. De hecho, **D1 ni siquiera divulga el método de obtención** de ninguno de los compuestos de Fórmulas (I) y (II) o de los 91 compuestos específicos, pues dicho documento se refiere es al **uso** de dichos compuestos como inhibidores de EGFR.

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

En vista de lo señalado en el punto anterior, la persona medianamente versada en la materia detectaría sin ninguna dificultad que una diferencia principal entre D1 y la presente invención radica en que la presente invención corresponde a la sal dimaleato del compuesto de Fórmula (I) (en la Reivindicación 1) con un patrón de difracción de rayos X específico, mientras que el arte previo

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

menciona los isómeros *syn* y *anti* del compuesto en forma de base libre y no hace mención alguna sobre las sales de ninguno de los muchos compuestos allí divulgados.

Es decir, D1 se diferencia de la presente invención en dos elementos particulares:

- la sal dimaleato del compuesto; y
- el patrón de difracción y reflexión de rayos X específico.

Ninguno de los párrafos citados por el Despacho contiene una sugerencia o preferencia que pueda motivar a la persona medianamente versada en la materia a:

- i) elegir el compuesto (6R,9R)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona entre otros diferentes 91 compuestos;
- ii) prepararlo sin indicaciones de D1;
- iii) preparar específicamente la sal dimaleato; y
- iv) sintetizar un polimorfo específico que presente el patrón de difracción y reflexión de rayos X reclamado en la Reivindicación 1.

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

Nuevamente me permito resaltar que, contrario a las afirmaciones realizadas por el Despacho, el cristal reclamado presenta un nivel de higroscopicidad bajo, alcanzando un aumento en su masa apenas de máximo 1% por absorción de agua a humedades relativas en el rango de 10-90%. Lo anterior es un indicativo de estabilidad atractivo en el mercado farmacéutico, pues un medicamento que absorbe una menor cantidad de agua del ambiente presenta una vida en el anaquel prolongada, útil en el almacenamiento de los productos farmacéuticos.

Más específicamente, en los productos farmacéuticos es importante asegurar que la morfología de un ingrediente activo se mantenga durante el proceso de manufactura así como en el producto final. Si la morfología no es controlada en el proceso de fabricación de un medicamento, esto reduce la reproducibilidad de tal proceso. En consecuencia, la composición farmacéutica obtenida variará en su contenido de formas sólidas o polimorfos del ingrediente activo, lo que altera significativamente la eficiencia del producto final.

Asimismo, y como se menciona en la página 2 del Capítulo Descriptivo, el cristal reclamado presenta alta estabilidad cristalina, lo que significa que el producto de la presente invención mantiene inalterada su estructura cristalina a lo largo del tiempo, con una difracción y reflexión de

rayos X de alta intensidad y bien definida en los rangos donde se encuentran sus picos característicos, preferiblemente a valores 2θ de 20-40°, tal y como se muestra en la Tabla 1 y la Figura 1.

De acuerdo con lo anterior, en particular, las isotermas de sorción del compuesto, y contrario a lo señalado por la SIC, el cristal de la presente invención sí muestra efectos inesperados sobre sus propiedades, lo que se considera un efecto sorprendente. De hecho, resulta francamente sorprendente que la Resolución aquí recurrida, a pesar de la información mostrada anteriormente y resaltada en mi respuesta al primer examen de fondo, afirme:

*“De acuerdo con el ensayo biológico presentado por la solicitante el compuesto (I) posee una CI50 de 4 nM,. Sin embargo, estos resultados no evidencian una ventaja o superioridad de la sal reivindicada, toda vez que no existen estudios comparativos frente al compuesto base previamente divulgado en el estado de la técnica. Del mismo modo, los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad que ya era conocida como lo es la capacidad de inhibición de la proliferación dependiente de EGFR que se había divulgado previamente en D1 (Pág. 1). En consecuencia, la sal dimaleato cristalina del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5,5]undecan-5-ona reivindicado se considera una forma sólida alternativa que conserva la misma actividad terapéutica reconocida para este activo”.*⁷ (énfasis fuera de texto)

Respecto a los argumentos de la SIC para desconocer los efectos técnicos demostrados anteriormente, me permito señalar en primer lugar, que no solo alteraciones en la actividad biológica pueden ser considerados efectos sorprendentes. Por el contrario, las mejoras en las propiedades del cristal constituyen un efecto sorprendente que es prueba de la actividad inventiva de la materia aquí reclamada, toda vez que en el campo farmacéutico existen diferentes problemas técnicos a resolver que simplemente la actividad biológica. Al respecto, es importante señalar que en el mundo farmacéutico, propiedades como la estabilidad de un fármaco, su solubilidad, la estabilidad de una forma farmacéutica asociada a propiedades de su ingrediente activo (como la higroscopicidad), el tiempo de vida en el anaquel, etc., son características de alto interés en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, con el fin de obtener ventajas comerciales por encima de otros productos competidores, ventajas que deben ser reconocidas y protegidas mediante

⁷ Resolución No. 11314, notificada por edicto desfijado el 17 de abril de 2015, página 4, último párrafo.

patentes. Así, cuando el Despacho asevera que la presente invención no comprende una mejora en su actividad biológica, está dejando de lado que las invenciones farmacéuticas (y de hecho cualquier otra invención) representan ventajas comerciales de cualquier tipo, y no sólo ventajas terapéuticas.

El anterior razonamiento contrario al del Despacho, es ampliamente 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 “el nivel inventivo del [...] compuesto no comprendido en el estado de la técnica (novedoso), radica en las características de solubilidad, higroscopía y estabilidad termodinámica no esperadas ni predecibles del compuesto ziprasidona, las cuales permitieron su formulación inyectable (nivel inventivo)” (énfasis fuera del texto).

De hecho, para el Alto Tribunal “*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 las cosas, y aplicando el raciocinio del Honorable Consejo de Estado al presente caso y en la etapa particular de determinación de los efectos técnicos causados por la diferencia técnica (v. gr. la forma cristalina reclamada), se puede concluir que mejorar la estabilidad y disminuir la higroscopicidad, lo que redundaría en beneficios farmacotécnicos, son efectos técnicos no esperados ni predecibles del compuesto de Fórmula I a partir de lo divulgado en D1, y son efectos técnicos alcanzados por la forma cristalina objeto de la presente invención. Adicionalmente, y teniendo en cuenta que para el Alto Tribunal dicho tipo de efectos técnicos sí son susceptibles de ser considerados como no predecibles e inesperados (y no únicamente los farmacológicos como erradamente considera el Despacho en la Resolución aquí recurrida), entonces los efectos técnicos mencionados anteriormente deben ser reconocidos por la SIC como efectos válidos que muestran mejoras con respecto al arte previo.

D- Deducir el problema técnico objetivo.

El problema técnico objetivo que plantea el Despacho, una vez más, no es válido para determinar el nivel inventivo de la presente invención, pues no tiene en cuenta los efectos obtenidos por la

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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

materia reclamada (que resultan ser los objetivos a alcanzar por la invención) y además incluye la solución al problema técnico, pues 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 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. Además, la SIC no está teniendo en cuenta que se busca una forma física del compuesto de la presente invención con propiedades mejoradas, asumiendo que simplemente se busca una forma alternativa a la ya conocida del compuesto en cuestión. 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 el Despacho 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 y que se propone en el Capítulo Descriptivo radica realmente en la necesidad de proveer una forma más estable del compuesto (6R,9R)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona, y no en “*como obtener polimorfos de las sales del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona el cual es un compuesto divulgado en el documento D1*”¹¹, como lo menciona el Despacho.

De hecho, la presente invención no produce cualquier polimorfo del compuesto en cuestión, sino que produce el cristal particular de la Reivindicación 1, que además es una sal dimaleato de la base libre del compuesto.

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

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

¹¹ Resolución No. 11314, notificada por edicto desfijado el 17 de abril de 2015, página 4, séptimo párrafo.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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) 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 reclamada en la presente solicitud a partir D1, pues esta anterioridad si bien da a conocer el los isómeros *syn* y *anti* del compuesto (6*R*,9*R*)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona, enumera este compuesto dentro de una lista de 91 compuestos diferentes, y además enseña las Fórmulas estructurales (I) y (II) en total sin exhibir alguna preferencia o sugerencia para buscar formas alternativas de dicho compuesto.

Asimismo, si bien D1 hace mención a sales de adición de los 91 compuestos listados, también menciona sus posibles tautómeros, racematos, enantiómeros, diasterómeros (p. 20 de D1 citada por el Despacho), este documento no hace referencia a una sola sal del compuesto en cuestión. Pero lo que definitivamente NO enseña ni siquiera menciona D1 es la posibilidad de obtener formas cristalinas de ninguno de los 91 compuestos listados, y menos del compuesto 1.86 y 1.87.

Es decir, y como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, D1 no contiene ninguna divulgación o enseñanza particular que conduzca a la persona medianamente versada en la materia a (a) sintetizar una sal, particularmente la sal dimaleato, y (b) obtener un cristal con la difracción y reflexión de rayos X reclamada.

D1 tampoco le sugiere a la persona medianamente versada en la materia que obtener una forma física con mejores propiedades se podía lograr mediante el cristal aquí reclamado. Es decir, una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna en D1 para:

(i) elegir el compuesto 1.86 o 1.87 (2 entre 87 posibilidades distintas) ya que la mención de este compuesto en D1 es meramente nominal más no preferencial,

(ii) modificar dicho compuesto para preparar la forma de base libre y posteriormente sus sales, específicamente la dimaleato; y

(iii) mucho menos sintetizar una forma cristalina con las características estructurales aquí reclamadas. Es decir, D1 presenta una serie de obstáculos importantes a superar para la persona medianamente versada en la materia con el fin de obtener la presente invención:

- ¿cómo seleccionar directamente, sin duda alguna y de manera obvia el compuesto (6*R*,9*R*)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona de D1, y no otro compuesto entre la totalidad de 91 Ejemplos ilustrados en D1?

- ¿cómo convertir dicho compuesto sin duda alguna y de manera obvia en una sal de dimaleato, entre cientos de sales posibles?
- ¿cómo obtener un cristal particular sin duda alguna y de manera obvia de esta sal?

Ciertamente, la persona medianamente versada en la materia no encontraría divulgaciones ni motivaciones suficientes en D1 para obtener el cristal 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 del compuesto (6R,9R)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona, las divulgaciones contenidas en D2 no le permitirían de manera alguna predecir u obtener la forma cristalina que se reclama 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 con propiedades mejoradas.

Respecto a la Tabla 2 citada por el Despacho en la resolución aquí recurrida, me permito señalar que dicha tabla a pesar de sí mencionar cuáles son los compuestos (ácidos) más frecuentemente utilizados en la formación de sales de fármacos libres, se puede evidenciar que el maleato corresponde al 3.3%¹² y 1.2%¹³ del total de los compuestos comercialmente conocidos según las referencias citadas en D2. En este sentido, existen una gran variedad de ácidos útiles en la formación de sales estables de fármacos, y no existe sugerencia explícita de tomar el maleato, ni mucho menos el dimaleato del compuesto de 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.

De hecho, y de manera similar a D1, D2 presenta una gran cantidad de obstáculos a superar, como lo son:

¹² FDA Orange Book. Ver <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>

¹³ Avantium Technologies BV. 2009.

- ¿cómo escoger directamente el ion maleato cuando dicho documento ni siquiera se refiere a dichos iones?
- ¿por qué sintetizar de manera obvia la sal di-maleato y no monomaleato?
- ¿cómo obtener de manera obvia un cristal específico de esta sal?
- ¿cómo saber cuál cristal ofrece mejores o peores propiedades fisicoquímicas en comparación al compuesto amorfo?
- ¿cómo saber si estas modificaciones efectivamente resultarían en una forma más estable del compuesto (6R,9R)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona?

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 seleccionar 1 de 91 compuestos de D1, (ii) decidir sin duda alguna formar la sal dimaleato del compuesto seleccionado, (iii) obtener inmediatamente el cristal con la difracción de rayos X reclamada y (iv) esperar sin duda alguna que este cristal resultara significativamente menos higroscópico que otras formas físicas del compuesto.

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 es 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 Manual Andino de Patentes, 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"*¹⁴ (énfasis fuera del texto). Es decir, para el presente

¹⁴ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

caso, el simple hecho de tener conocimiento sobre la posibilidad de desarrollar polimorfos de compuestos orgánicos, a partir de los conocimientos generales (tal como lo indica del Despacho) 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 la forma física de la presente invención, pues debía desarrollar experimentación adicional exhaustiva y corroboración de información para determinar (i) qué compuesto de D1 utilizar, (ii) qué forma física formar (en este caso la sal dimaleato), (iii) obtener el cristal reclamado y (iv) estudiar si esta forma física es la de la menor higroscopicidad.

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 los 91 compuestos de D1 (tautómeros, racematos, enantiómeros, diasterómeros, 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 una forma física con la menor higroscopicidad y mayor estabilidad, lo cual es reconocido como un indicio de nivel inventivo, según el método empleado por el Despacho en la Resolución aquí recurrida y el Honorable Consejo de Estado.¹⁵

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; 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 la forma cristalina de la sal dimaleato de la (6*R*,9*R*)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona que se reclama en la presente solicitud debe considerarse como

¹⁵ Papathoma, S., *op. cit.*, diapositiva 23

una actividad investigativa rigurosa que merece el justo reconocimiento ante la no obviedad de la solución que aporta al problema técnico planteado.

ii) Así las cosas, 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 de acuerdo con el MAP, 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 documentos¹⁶. 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**¹⁷. 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*”¹⁸ (énfasis fuera del texto). Nada de lo establecido por el MAP o la Guía de la SIC sucede en el presente caso, toda vez que la forma cristalina que se reclama en la presente solicitud, no pudo haber sido predicha con éxito a partir del arte previo que cita el Despacho.

En conclusión, según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la forma cristalina reclamada, ni podría esperar que al obtener dicho arreglo molecular, este presentase las propiedades mejoradas que en efecto exhibe.

3.3. Finalmente, y en virtud del artículo 36 de la Decisión 486, me permito presentar adjunto al presente Recurso de Reposición, una solicitud divisional cuyo Capítulo Reivindicatorio reclama la composición reclamada en la Reivindicación 10 original. Cabe recordar que dicha reivindicación fue eliminada en respuesta al primer examen de fondo, y por lo tanto no fue negada en la Resolución aquí recurrida, pero además, reclama materia diferente a la reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

¹⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

¹⁷ *Ibidem.*, sección 10.8.1.

¹⁸ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

OLARTEMOURE

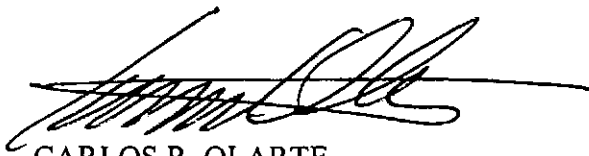
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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 esta 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 Solicitud Divisional A