

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090547-00005-0000

Fecha: 2014-11-07 16:45:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

arte
ure

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Árias
Guillermo Parra

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla

Gina De Echeona

Re: Expediente N° 13-090.547

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL SÓDICA DEL ÁCIDO (4-{4-[5-(6-TRIFLUORO-METIL-PIRIDIN-3-IL-AMINO)PIRIDIN-2-IL]-FENIL}-CICLOHEXIL)-ACÉTICO”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2013/000056

RESPUESTA AL OFICIO No. 9964 NOTIFICADO POR LA FIJACIÓN EN LISTA No. 033

DE FECHA 19 DE AGOSTO DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 20 de junio de 2013, el cual contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 2;
- las antiguas Reivindicaciones 3 a 5 y 10 a 12 se reenumeran como nuevas Reivindicaciones 2 a 4 y 9 a 11 respectivamente;
- las antigua Reivindicaciones 6, 8 y 9 corresponden a las actuales Reivindicaciones 5, 7 y 8, respectivamente, en donde se elimina la referencia a las figuras por los valores de los picos mencionados en las Tablas de las páginas 50, 85-86 y 88-89 del Capítulo Descriptivo, respectivamente;

- la antigua Reivindicación 7 corresponde a la actual Reivindicación 6 en donde se elimina la mención de los valores de los picos en valores 2θ ;
- en la actual Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 12) se reemplaza la expresión “el cual comprende” por la expresión “que se selecciona entre”.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple 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 original.

2. a- La Examinadora presenta las siguientes observaciones al respecto de las reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 no es clara, debido a que no caracteriza de manera adecuada a los sólidos B, C, D, F, I, L, N y O para poder determinar el alcance de la presente solicitud, pues no presenta el patrón de difracción de rayos X (DRX) en mono cristal, el patrón de DRX en polvo con por lo menos 20 picos que correspondan a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares según los índices de Miller, espectroscopías Raman e IR, RMN- C^{13} o los métodos de análisis térmico (TGA, DTA y DSC), por lo tanto la Examinadora solicita que se eliminen dichas reivindicaciones o que los polimorfos se definan según sus características esenciales, en consecuencia la Examinadora afirma que se deben suministrar cuando menos 10 picos para identificar una forma cristalina única;
- las Reivindicaciones 3 y 4 caracterizan la forma cristalina por un parámetro (permanecer seco a $25^{\circ}C$ y humedad relativa en el rango de 0% a 80%) lo cual no comprende características esenciales del producto, así mismo, la expresión “permanecer seco” es ambigua ya que no permite establecer la intención del solicitante al emplearla;
- las Reivindicaciones 6, 8 y 9 hacen referencia a figuras, lo cual no es aceptado;
- la expresión “el cual comprende” de la Reivindicación 12 no limita el alcance de la presente solicitud ya que no solo abarca al DMSO, una mezcla de tetrahidrofurano y metanol, sino a cualquier sistema de disolventes ya que dicha expresión es abierta.

b- i) En respuesta a la objeción formulada frente a la Reivindicación 1, me permito considerar superada dicha objeción, en la medida en que las formas cristalinas reclamadas ahora se encuentran definidas en función de los picos representativos del patrón de difracción en polvo de rayos X, así, me permito recordar respetuosamente que el difractograma de cada compuesto

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

contiene picos esenciales y característicos que funcionan como la huella digital de éste. En otras palabras, un compuesto puede caracterizarse incluso por un único pico, que resulte diferencial y particular de su estructura, su celda unitaria y demás parámetros que definen un cristal. Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia está en total capacidad de entender el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado con lo cual se puede determinar sin inconvenientes el alcance de la materia que se desea proteger en dicha reivindicación.

ii) Ahora bien, respecto a las antiguas Reivindicaciones 3 y 4 (actuales Reivindicaciones 2 y 3), me permito señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP)¹ y la Guía para Examen de Patentes de la SIC² establecen que un parámetro y un resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención, **pero puede aparecer en la reivindicación acompañado de las características técnicas que definen la invención**. En este sentido, las características técnicas esenciales de los cristales a los que se hace referencia en las Reivindicaciones dependientes 2 y 3 están debidamente definidas en la Reivindicación independiente 1 y, evidentemente, al ser dichas reivindicaciones completamente dependientes de la Reivindicación 1 es claro que la característica reclamada por éstas corresponde y obedece únicamente a una limitación particular que, por definición, se encuentra *per se* dentro del alcance de la reivindicación independiente que caracteriza completamente a la presente invención.

Es decir, el objeto de dichas reivindicaciones dependientes corresponde a modalidades **particulares** de la invención. De manera especial, en dichas reivindicaciones dependientes el cristal reclamado se encuentra previamente definido mediante las características esenciales mencionadas en la Reivindicación 1 (de la cual dependen), y simplemente especifican el alcance particular de determinados aspectos, que, de nuevo, ya están dentro del alcance de la reivindicación independiente. Al respecto, me permito señalar respetuosamente que de acuerdo con las disposiciones de La Guía de la SIC, en una **reivindicación dependiente** “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”³ y además “**contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende** y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que **limitan el objeto a proteger**”⁴ (énfasis fuera del texto). En este sentido, la objeción carece de todo sustento técnico puesto que dichos parámetros, contrario a lo afirmado por la Examinadora, sí definen el producto (gracias a la dependencia) y claramente no

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.6.6 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2014). Sección 2.6.5.9 Reivindicaciones definidas por parámetros.

³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

⁴ Ibídem.

incluyen infinidad de soluciones, sino sólo aquellas que están dentro del alcance de la reivindicación independiente.

iii) Respecto a las antiguas Reivindicaciones 6, 8 y 9, que corresponden a las actuales Reivindicaciones 5, 7 y 8, me permito considerar superada dicha objeción toda vez que dichas reivindicaciones ya no hacen referencia a figuras o demás elementos de la solicitud, sino que ahora mencionan de manera explícita los valores de los picos de las formas cristalinas que se desean reclamar.

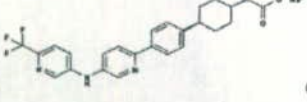
iv) Finalmente, respecto a la actual Reivindicación 11, (antigua Reivindicación 12) se reemplaza la expresión “el cual comprende” por la expresión “que se selecciona entre” para aclarar que el disolvente utilizado en la obtención de la forma cristalina correspondiente a la modificación C se selecciona únicamente entre dimetilsulfóxido (DMSO) y una mezcla de tetrahidrofurano y metanol.

En conclusión, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se encuentra redactado de manera tal que cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486 y la Guía de la SIC.

3. a- La Examinadora argumenta que la patente WO2007/126957 (D1) junto con el texto “Polymorphism in pharmaceutical solids”⁵ afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

La Examinadora afirma que D1 da a conocer un compuesto de fórmula (II), mientras que D2 enseña que muchos compuestos pueden exhibir el fenómeno de polimorfismo y formar diferentes arreglos cristalinos que tengan propiedades fisicoquímicas diferentes, así como las metodologías de obtención y caracterización de los mismos.

i) La Examinadora presenta el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la Reivindicación 1 frente al arte previo citado:

Características esenciales	D1	D2
Una forma cristalina de la sal de sodio del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético de fórmula (II):  (II)	Divulga el compuesto sal de sodio del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético (Ejemplo 5-1, Pág. 106, líneas 11 y 12).	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)

⁵ Brittain, Harry; Polymorphism in pharmaceutical solids; Informa Healthcare USA, Inc.; New York; 2009.

La modificación C presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 5.9 y 17.0 grados 2θ La modificación N presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 6.2, 8.3, 16.6, 19.6, 21.2, 25.0, 29.4 grados 2θ. La modificación O presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 4.3, 8.7, 15.2, 17.8, 18.5, 19.1, 19.6 grados 2θ (± 0,1 grados 2θ) (CuKα λ=1.5418 Å), o un patrón y un espectro 13C_RMN en estado sólido que comprende picos a un desplazamiento químico de 176,8 ppm y 168,4 ppm (± 0,2 ppm).	No lo divulga	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)
--	---------------	--

De acuerdo con lo anterior, la Examinadora sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, debido a que enseña la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético.

La Examinadora además concluye que la presente invención se diferencia de D1 en que la anterioridad citada no menciona que la sal sódica se encuentra en forma de cristal sin especificar parámetros del espectro de difracción de rayos X, con lo cual se puede afirmar que dicha diferencia permite obtener diferentes formas cristalinas del compuesto de D1 que poseen una mejor higroscopicidad.

La Examinadora finalmente establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es desarrollar polimorfos de la sal sódica del compuesto de fórmula (II) conforme a las enseñanzas de D1. No obstante, para la Examinadora, la persona medianamente versada en la materia habría utilizado los métodos y conocimientos sobre el polimorfismo contenidos en D2 para modificar el compuesto divulgado por D1, obteniendo así el objeto de la Reivindicación 1, sumado al hecho que la identificación de una forma cristalina no implica una actividad inventiva, lo cual lleva a la Examinadora a afirmar que la presente solicitud no tiene nivel inventivo.

ii) La Examinadora presenta el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la Reivindicación 12 frente al arte previo citado:

Características esenciales	D1	D2
Reiv: 12: Un proceso para hacer la modificación C que consiste en los siguientes pasos: (a) disolver el compuesto de fórmula (II) en un sistema de disolventes, el cual comprende dimetilsulfóxido (DMSO) o una mezcla de tetrahidrofurano y metanol; (b) adicionar (i) un disolvente el cual es seleccionado del grupo que comprende acetonitrilo, tolueno, y metil-t-butil éter, o (ii) una mezcla de agua y un disolvente seleccionado del grupo que comprende acetonitrilo, tolueno y metil-t-butil éter, donde el contenido de agua es 0.25 a 3% en volumen; o (iii) un anti-disolvente como el heptano; (e) filtrar la mezcla obtenida al final del paso (b); y (d) opcionalmente, secar los cristales.	Divulga el compuesto base de fórmula (1) (compuesto No. 3085). enseña que el mismo puede encontrarse en forma de sales de adición, como la sal sódica (Col. 9, líneas 20 a 30).	La cristalización a partir de una solución es el método de cristalización más utilizado como proceso para recuperación de producto en la industria farmacéutica. Divulga la técnica de cristalización por enfriamiento (Pág. 89) y algunos de los solventes de cristalización comúnmente utilizados (Pág. 95) y establece que este proceso se fundamenta en el conocimiento de las curvas de solubilidad donde el crecimiento cristalino y la futura nucleación ocurre cuando el equilibrio es alcanzado en D (Págs. 90 y 91)

En concordancia, la Examinadora sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 12, debido a que enseña la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético.

La Examinadora además concluye que la presente invención se diferencia de D1 en que la anterioridad citada no menciona los procesos para obtener a la forma cristalina C de la sal sódica del compuesto revelado por D1, con lo cual se puede afirmar que dicha diferencia permite obtener formas sólidas alternativas del compuesto activo de fórmula (II).

La Examinadora finalmente establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es cómo desarrollar procedimientos para obtener sólidos cristalinos de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético. No obstante, para la Examinadora, la persona medianamente versada en la materia habría utilizado los métodos y conocimientos sobre el polimorfismo contenidos en D2 (cristalización mediante el uso de solventes) para modificar el compuesto divulgado por D1, obteniendo así el objeto de la Reivindicación 12, sumado al hecho que la identificación de una forma cristalina no implica una actividad inventiva, lo cual lleva a la Examinadora a afirmar que la presente solicitud no tiene nivel inventivo.

b- i) Para empezar, teniendo en cuenta el arte previo citado por la Examinadora, a continuación me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC,⁶ en donde se señala que *“durante el examen de nivel inventivo 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 va se*

⁶ Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad Superintendencia de Industria y Comercio, 2014., sección 2.13.5, páginas 131-134.

tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva ("hindsight" ó "a posteriori"), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método "problema-solución"⁷ (énfasis fuera del texto).

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

Para el presente caso, me permito llamar la atención sobre la Guía de la SIC que determina claramente que *"El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito (y) En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención"⁸ (énfasis fuera del texto).* Es decir, el arte previo más cercano a la invención sólo puede ser un documento del estado de la técnica, mientras que el segundo documento debe ser el que *"contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva"*⁹ (énfasis fuera del texto).

Ahora, en este orden de ideas, D1 debe ser considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, debido a que la divulgación de dicha anterioridad está relacionada con la materia reclamada en la presente solicitud dado que D1 da a conocer el compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético.

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

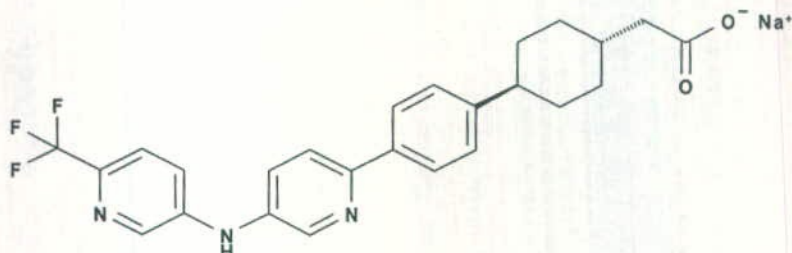
Al comparar la materia reclamada en la presente solicitud y la materia divulgada en D1, en particular en el compuesto 5-1 de dicha anterioridad, se encuentra que dicho compuesto divulgado en D1 corresponde al ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético. En particular, D1 solo menciona a dicho compuesto en una lista de 202 compuestos sin divulgar formas cristalinas o amorfas de ninguno de dichos compuestos.

⁷ Ibid., sección 2.13.5.1

⁸ Ibid., página 132.

⁹ Ibid., páginas 133-134.

Por el contrario, las formas cristalinas de la presente solicitud corresponden a la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético:

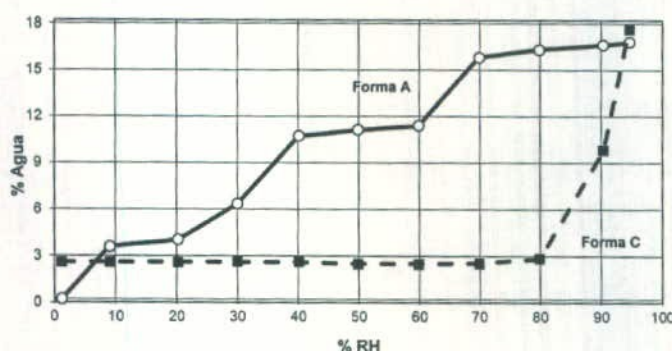


en donde se puede apreciar que la sal sódica a partir de la cual se pueden obtener formas cristalinas no es anticipada o predicha por D1.

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

Contrario a lo que determina la Examinadora, las formas cristalinas de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético que se reclaman en la presente solicitud resultan tener una **menor higroscopicidad**, una **mejor estabilidad** y por ende una **mejor adaptabilidad para usarse a escala industrial** que el compuesto mencionado en D1, lo cual se demuestra porque:

i) La modificación C es estable a un rango variable de humedad que comprende desde el 0 hasta el 80% de humedad relativa, tal y como se puede apreciar en la Figura 5 de la presente solicitud:



Gracias a lo anterior, se puede determinar que a una humedad relativa hasta del 80% la modificación C es la forma cristalina conocida más estable de este compuesto lo que la hace adecuada para emplearla en la formulación de medicamentos que tengan características adecuadas y aceptables, así como una vida útil prolongada gracias a la estabilidad del activo, mientras que la forma A, como se puede apreciar presente diferentes comportamientos a medida que varían las

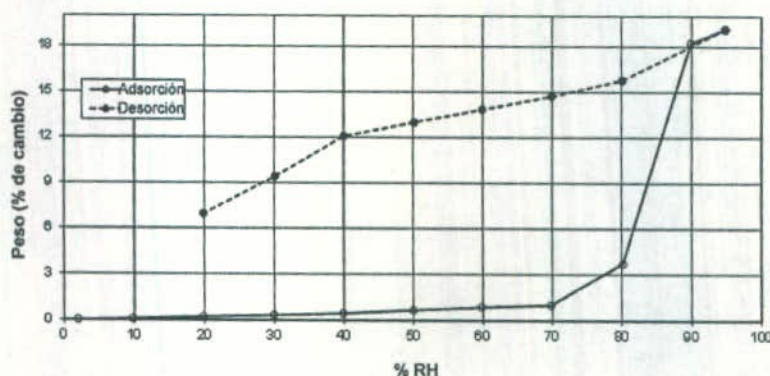
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

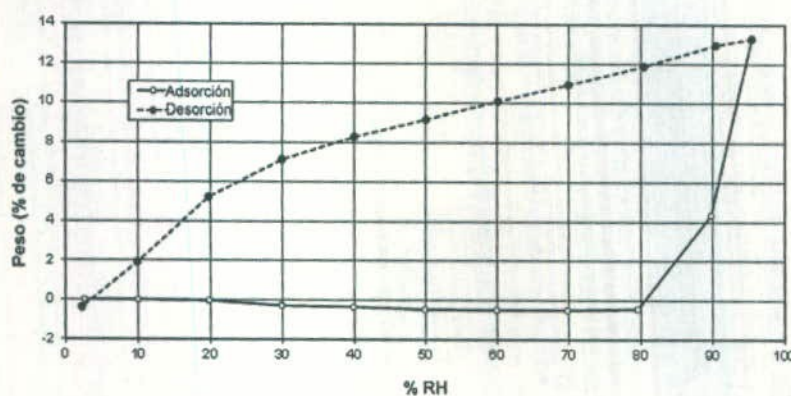
condiciones de humedad a las que se somete la muestra, lo cual permite concluir que dicha forma no es conveniente o recomendable para ser manipulada a escala industrial, dadas las condiciones a las que se vería enfrentada y a su inestabilidad en cuanto al contenido de agua que pueda ganar o ceder al ambiente..

ii) Las modificaciones N y O, por su parte demostraron ser aptas en su utilización a escala industrial dado que estas modificaciones resultaron mantenerse estables frente a la absorción de agua a humedades relativas de hasta el 70% y el 80% respectivamente, como se muestra a continuación, en las Figuras 6 y 7 de la solicitud:

Perfil de absorción a 25°C de la Modificación N



Perfil de absorción a 25°C de la Modificación O



Adicionalmente, me permito señalar que las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud son ventajosas frente a la forma cristalina A (que se puede preparar) mediante el procedimiento descrito para el compuesto 5-1 de D1. Así, la materia reclamada en la presente solicitud resulta ser inesperada y sorprendentemente, mejor que lo que se aprecia en el arte previo, tal y como se ve en la comparación de la Figura 5 entre la modificación C y la forma A.

Ahora bien, la explicación de las Figuras 3 y 4 de los datos del análisis de VTGA de las modificaciones A y C respectivamente dan a conocer que la forma A es altamente higroscópica, lo

que evidencia que el proceso de elaboración de la modificación A es dependiente de las condiciones ambientales, como la humedad, en una medida mayor a la modificación C.

Los datos de la prueba de VGTA muestran también que la modificación A requiere de varias horas de secado y de una posterior rehidratación para lograr obtener la modificación deseada, la cual puede tardar incluso algunos días cuando el proceso se realiza a escala industrial, lo que puede incidir considerablemente en la estabilidad de la forma cristalina que se obtiene, en contraste el paso de secado de la modificación C toma tan solo el 10% del tiempo que toma el secado de la modificación A sin requerir rehidratarse, lo cual hace que el proceso de obtención de la modificación C resulte mucho más conveniente que el de la modificación A.

D. Deducir el problema técnico objetivo.

En este punto, me permito señalar que el problema técnico objetivo que plantea el Despacho **no es válido** para determinar el nivel inventivo de la presente invención. Es necesario aclarar que la presente solicitud proporciona formas cristalinas específicas del compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético con una estabilidad mejorada frente a lo divulgado en el arte previo. Es decir, las formas cristalinas aquí reclamadas **son la solución al problema técnico**.

Vale la pena recordar que el Manual Andino de Patentes establece que “Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente¹⁰”. Por lo tanto, no es aceptable que la Examinadora utilice la expresión “formas cristalinas” en el planteamiento del problema técnico, porque simplemente estaría incluyendo elementos de la solución en el problema, lo que la haría evidente la presente invención. En este punto es importante recordar que el análisis de nivel inventivo se debe realizar sin el beneficio de la retrospectiva. Por tanto, al incluir elementos de la solución en el problema técnico confirma que la SIC no está haciendo un análisis objetivo e imparcial.

Por lo tanto, el planteamiento correcto del problema técnico objetivo debe ser realizado teniendo en cuenta las divulgaciones del arte previo y los efectos presentados en la presente invención. Así, el problema técnico que resuelve la presente invención es ¿Cómo modificar el compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético para que sea menos

¹⁰ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1. Pág 77.

higroscópico y por ende más estable que las formas cristalinas de este compuesto que se conocen en el arte previo?

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 las anteriores consideraciones, es evidente que para una persona medianamente versada en la materia, resultaría impensable llegar a las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud a partir del arte previo citado por la Examinadora, debido a que D1 si bien da a conocer el compuesto 5-1, ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, lo enumera dentro de una lista de 202 compuestos en total sin determinar de manera alguna una preferencia o sugerencia para buscar formas alternativas de dicho compuesto. Si bien hace referencia a una sal, D1 no hace referencia a una sola forma cristalina ni muestra un patrón o análisis cristalográfico que permita caracterizarla, ni mucho menos sugerirle a la persona medianamente versada en la materia que obtener una forma física con mejores propiedades se podía lograr mediante los cristales aquí reclamados. Es decir, una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna en D1 para modificar al compuesto 5-1 (entre 202) en particular debido a que la mención de este compuesto en D1 es meramente nominal más no preferencial, y mucho menos de sintetizar los cristales con las características estructurales aquí reclamadas.

En el caso hipotético que una persona medianamente versada en la materia se viese motivada a desarrollar formas físicas alternativas del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, las divulgaciones contenidas en D2 no le permitirían de manera alguna predecir u obtener las formas cristalinas que se reclaman en la presente solicitud, debido a que D2 simplemente es 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, por lo cual D2 no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a obtener las formas cristalinas reclamadas por la presente solicitud, que no habían sido divulgadas por D1. Igualmente, si bien la persona medianamente versada en la materia sabe que las diferentes formas sólidas de un compuesto pueden presentar diversas propiedades fisicoquímicas, no existe divulgación o sugerencia alguna en D2 que le permitiera a la persona medianamente versada en la materia a determinar sin lugar a dudas que las

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Formas C, N y O (y no otra forma sólida) de la presente invención presentaran una mejoría en la estabilidad, tal que fuesen susceptibles de aplicación a escala industrial.

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 las formas cristalinas de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético que se reclaman en la presente solicitud debe considerarse como una actividad investigativa rigurosa que merece el justo reconocimiento ante la no obviedad de la solución que aporta al problema técnico planteado.

ii) Ahora bien, en relación con los métodos de obtención de la modificación C de la sal de sodio del compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético que se menciona en la actual Reivindicación 11 es necesario aclarar que dicha metodología no se encuentra divulgada de manera explícita en D1 o en D2, de hecho, a pesar que esta anterioridad menciona que los solventes y la temperatura afectan la formación de cristales, NO hay una divulgación o enseñanza alguna que mencione los solventes, ni las proporciones de los mismos en la obtención de la forma cristalina A como si lo reclama la presente invención, lo cual sumado al hecho que en D1 no hay una sola motivación o sugerencia a tomar al compuesto 5-1 como punto de partida en la búsqueda de nuevas formas cristalinas no permite deducir que la presente invención resulte obvia ante la existencia de anterioridades con divulgaciones tan generales.

iii) 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 el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹¹. 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

¹¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹². 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*”¹³ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, nada en el arte previo habría hecho que la persona medianamente versada en la materia llegara inmediatamente a la materia reclamada, pues las formas cristalinas que se reclaman en la presente solicitud, así como el método de obtención de la modificación C, no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la Examinadora. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar formas estables del ácido en cuestión.

Finalmente, es importante destacar que 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 (mi subrayado). 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.

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 las formas cristalinas reclamadas, ni podría esperar que al obtener dichos arreglos moleculares, estos presentasen las propiedades mejoradas que en efecto revisten.

¹² Ibíd. Sección 10.8.1.

¹³ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

¹⁴ Manual Andino de Patentes. (2004).

<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

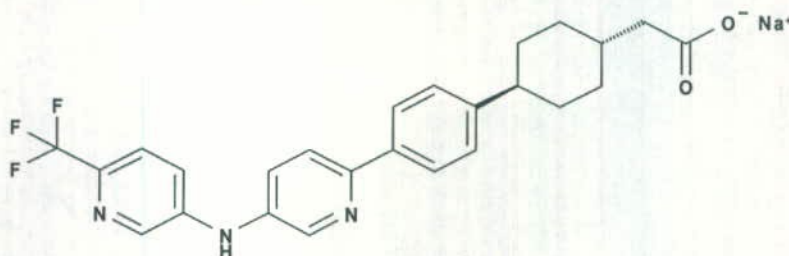
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado;

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una forma cristalina de la sal de sodio de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético de fórmula (II)



(II);

en forma de:

a) la modificación C caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende diez o más picos en grados 2θ (+ 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) con valores seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.2, 5.9, 7.4, 8.0, 9.5, 10.7, 11.8, 13.2, 14.3, 15.0, 16.0, 17.0, 18.3, 19.1, 19.6, 20.7, 21.1, 21.4, 22.2, 22.5, 22.9, 23.6, 24.6, 24.9, 26.4, 26.8, 27.6, 28.4, 28.6, 29.4, 30.0, 30.9, 32.6, y 33.4;

b) la modificación N la modificación C caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende diez o más picos en grados 2θ (+ 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) con valores seleccionados a partir del grupo que consiste en 6.2, 8.3, 13.1, 13.5, 15.0, 16.6, 18.9, 19.6, 21.2, 21.6; 21.9, 22.8, 24.1, 25.0, 25.9, 27.5, 28.2, 29.4, 30.8, y 32.2; o

c) la modificación O caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende diez o más picos en grados 2θ (+ 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) con valores seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.3, 6.5, 8.7, 10.9, 13.1, 13.7, 15.2, 17.1, 17.8, 18.5, 19.1, 19.6, 20.4, 21.1, 21.4, 22.1, 22.5, 23.0, 23.9, 24.4, 24.7, 25.3, 26.0, 27.2, 28.3, 29.4, 30.8, 31.6, 32.3, 33.1, 33.8, 35.1, 36.2, y 37.1.

2. Una forma cristalina de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones, la cual permanece seca a 25°C y una humedad relativa en el rango de 0% a 70%.

3. Una forma cristalina de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones, la cual permanece seca a 25°C y una humedad relativa en el rango de 0% a 80%.

4. Una forma cristalina de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones, que comprende al menos un 80, 85, 90, 95% o 99% en peso de dicha Modificación.

5. Una forma cristalina de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones según la Modificación C, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 5.9 y 17.0 grados 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å), o un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra a continuación:

No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	5.2	24	18	21.4	20
2	5.9	66	19	22.2	26
3	7.4	20	20	22.5	46
4	8.0	17	21	22.9	26
5	9.5	26	22	23.6	47
6	10.7	28	23	24.6	27
7	11.8	23	24	24.9	26
8	13.2	21	25	26.4	34
9	14.3	22	26	26.8	40
10	15.0	20	27	27.6	27
11	16.0	23	28	28.4	56
12	17.0	100	29	28.6	28
13	18.3	31	30	29.4	23
14	19.1	47	31	30.0	37
15	19.6	66	32	30.9	21
16	20.7	23	33	32.6	21
17	21.1	27	34	33.4	20

6. Una forma cristalina de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, según la Modificación C, caracterizada en que dicha forma presenta al menos una de las siguientes características:

- (i) un espectro de ^{19}F -NMR en estado sólido que comprende una señal a -67.6 (± 0.2) ppm;
- (ii) un punto de fusión con un punto inicial de 246.0 (± 2.4)°C y un máximo de 250.1 (± 2.5)°C; o
- (iii) un termograma de calorimetría de barrido diferencial con una endoterma en 126 (± 2.5)°C.

7. Una forma cristalina de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, según la Modificación N, caracterizada porque dicha forma tiene al menos una de las siguientes características:

- (i) Un patrón de difracción de rayos X de polvo que es acorde con el que se muestra a continuación:

No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	6.2	11.7	11	21.9	7.5
2	8.3	13.7	12	22.8	2.8
3	13.1	3.7	13	24.1	3.2
4	13.5	4.2	14	25.0	9.8
5	15.0	2.8	15	25.9	3.3
6	16.6	62.6	16	27.5	2.6

7	18.9	4.4	17	28.2	3.1
8	19.6	34.2	18	29.4	7.7
9	21.2	13.9	19	30.8	2.4
10	21.6	5.3	20	32.2	3

o

(ii) un punto de fusión con un punto inicial de 245.9 (± 2.4)°C y un máximo de 250.0 (± 2.5)°C.

8. Una forma cristalina de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, según la Modificación O, caracterizada porque dicha forma tiene al menos una de las siguientes características:

(i) Un patrón de difracción de rayos X de polvo que es acorde con el que se muestra a continuación:

No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad	No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	4.3	17.7	18	23.0	6.5
2	6.5	6.9	19	23.9	5.7
3	8.7	10.9	20	24.4	5.1
4	10.9	9.6	21	24.7	6.2
5	13.1	4.4	22	25.3	4
6	13.7	3.5	23	26.0	4.9
7	15.2	18.3	24	27.2	5
8	17.1	8.2	25	28.3	3.8
9	17.8	26.8	26	29.4	5.2
10	18.5	10.3	27	30.8	3.5
11	19.1	16.4	28	31.6	3.7
12	19.6	10.9	29	32.3	3.5
13	20.4	6.8	30	33.1	4
14	21.1	4.7	31	33.8	4.3
15	21.4	6.5	32	35.1	3.5
16	22.1	4.8	33	36.2	3.2
17	22.5	4.9	34	37.1	3.1

o

(ii) un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido que comprende señales a -65.9 y -64.4 (± 0.2) ppm.

9. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 10, que comprende un agente terapéutico adicional.

11. Un proceso para hacer la Modificación C, que comprende los siguientes pasos:

(a) disolver el compuesto de formula (II) en un sistema de disolventes, que se selecciona entre dimetilsulfóxido (DMSO) y una mezcla de tetrahidrofurano y metanol;

(b) adicionar (i) un disolvente el cual es seleccionado entre acetonitrilo, tolueno, y metil-t-butil éter; o (ii) una mezcla de agua y un disolvente seleccionado entre acetonitrilo, tolueno y metil-t-butil éter, donde el contenido de agua es 0.25 a 3% en volumen; o (iii) un anti-disolvente como el heptano;

(c) filtrar la mezcla obtenida al final del paso (b); y

(d) opcionalmente, secar los cristales.
