

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0006687
Solicitud de Patente titulada: "POLIMORFO DEL COMPUESTO ESPIROPIDION".
Solicitante: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG.
Nuestra Re: P2019/000045

RESPUESTA AL OFICIO No. 1022 NOTIFICADO POR CORREO CERTIFICADO DE FECHA
2 DE FEBRERO DE 2021
(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., 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 periodo de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. En cuanto al cumplimiento de los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486, ese Despacho presenta observaciones a la claridad de la Reivindicación 1, reportando que un polimorfo se caracteriza no solo mencionando que el compuesto es un cristal, sino que además se requiere definir algunos parámetros, por ejemplo: El patrón de difracción de Rayos X en monocristal, El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), relacionando por lo menos 20 picos de ángulos de índice de difracción 2θ y la temperatura característica obtenida por la calorimetría diferencial de barrido, Picos de espectroscopías Raman e IR, Datos de espectroscopía RMN-C13 o Resultados de análisis térmico: TGA, DTA y DSC.

b. En respuesta a la anterior observación, respetuosamente manifiesto mi desacuerdo ya que la Reivindicación 1 no caracteriza el polimorfo mencionando solamente porque éste es un cristal, sino que por el contrario define los elementos técnicos relativos a **los picos característicos** del patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP).

Específicamente, la Reivindicación 1 caracteriza el polimorfo cristalino del compuesto de fórmula I mediante las siguientes limitaciones:

“que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un valor de ángulo 2θ a 9.4 ± 0.2 , un valor de ángulo 2θ a 10.3 ± 0.2 y al menos tres valores del ángulo 2θ seleccionados del grupo constituido por 8.1 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 21.9 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 y 23.4 ± 0.2 .”

La anterior caracterización del polimorfo corresponde a una definición técnica de los elementos esenciales del mismo, acorde a lo establecido por la práctica de ese Despacho en cuanto a la definición de una forma cristalina. Así entonces, la actual Reivindicación 1 caracteriza adecuadamente al polimorfo reclamado, de modo que el versado en la materia puede comprender el alcance de la misma. Por lo tanto, respetuosamente solicito se retire la observación planteada.

2. a. Ese Despacho manifiesta que la Descripción no cumple las disposiciones del literal c) del Artículo 28 de la Decisión 486, por cuanto no menciona de forma específica cómo se obtuvo el cristal semilla de espiropidion. Al respecto, menciona que el capítulo descriptivo indica en la página 51, ejemplo 1 que el cristal semilla se obtuvo mediante el proceso conocido en WO2010/066780, pero en dicha publicación no se menciona que se obtenga una forma A del compuesto, por lo cual se desconoce cómo se obtuvo ese primer cristal.

b. En primer lugar cabe precisar que, de conformidad con las observaciones puntuales que presenta ese Despacho, la objeción se basa en el literal e) del Artículo 28 de la Decisión 486, y no en el literal c) como se menciona en el Oficio Técnico. Lo anterior teniendo en cuenta que el Despacho considera que la Descripción no muestra la forma en la que se prepara el polimorfo, esto es la mejor forma conocida para llevar a cabo la invención, según la exigencia del literal e) del mencionado Artículo. Por lo tanto, a continuación presento las aclaraciones pertinentes que demuestran el cumplimiento de este requisito.

Respetuosamente me permito aclarar que, si bien el documento WO 2010/066780 no refiere el compuesto cristalino preparado bajo la denominación “Forma A”, empleada en la presente invención para denotar el polimorfo de referencia, el compuesto cristalino divulgado en WO 2010/066780 corresponde por completo a la Forma A referenciada en la presente invención. En particular, debe notarse que el compuesto P1.29 (p.f. 130-132) de WO 2010/066780 corresponde a la Forma A cristalina a la que se hace referencia en la presente solicitud. Es así como la Descripción de la presente invención aporta la información suficiente para que el técnico medio pueda comprender la invención y ejecutarla, toda vez que en el Ejemplo 1 “Preparación de los polimorfos” de la presente Descripción, se menciona que **“el compuesto de fórmula I se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 2010/066780. Este método conduce a la producción con forma de aguja fina del polimorfo de Forma A de Referencia”**. A su vez el documento WO 2010/066780 divulga la preparación del compuesto P1.2, cercano al compuesto P1.29, análogo de 2,4,6-trimetilfenilo, en el paso 2 del Ejemplo 1, páginas 120 y 121 de WO 2010/066780. Cabe anotar que ninguno de los otros ejemplos de preparación en WO 2010/066780 posee el grupo **-OC (O) CH₂CH₃** presente en el compuesto P1.2 y **común al compuesto P1.29**, por lo que la persona versada en la materia, a partir del documento WO 2010/066780, sabrá cómo preparar el compuesto P1.29 cuya forma cristalina puede verificarse por su punto de fusión, el cual se describe en la página 140 de WO 2010/066780.

Así, a partir de la divulgación de la presente invención el versado en la materia estará en la capacidad de preparar el compuesto denominado “Forma A” de la presente invención, conociendo la información sobre la preparación de los compuestos que divulga WO 2010/066780, para subsecuentemente preparar el polimorfo de la invención de conformidad con el ejemplo 1 de la presente Descripción.

En vista de las anteriores consideraciones, es claro que la Descripción de la presente invención aporta “una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención”, cumpliendo así con las disposiciones del literal e) del Artículo 28 de la Decisión 486. Por lo tanto, respetuosamente solicito el retiro de la observación a este respecto.

3. a. En cuanto a la patentabilidad de la presente invención, el Examinador considera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo en vista de la combinación de los documentos D1 (WO2010066780) y D3 (M.R.Caira. Topics in Current Chemistry. Vol. 198, pp. 164-208). Específicamente, ese Despacho considera que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1 consiste en que la presente invención presenta una forma cristalina del compuesto, caracterizada porque comprende un patrón de difracción de rayos X; no obstante, informa que no se evidencia un efecto asociado a dicha forma cristalina.

Adicionalmente, ese Despacho manifiesta que la obtención de formas polimórficas o cristalinas y su caracterización mediante rayos X, parámetros de red y otras metodologías es una práctica común en el diseño y desarrollo de compuestos sólidos. Sobre esta base, afirma que la Reivindicación 1 es obvia a la luz de las enseñanzas de D3 el cual divulga particularmente que la primera forma que cristaliza en un solvente es la forma termodinámicamente menos estable, si esta posteriormente se disuelve y se cristaliza se transforma en una forma cristalina más estable (páginas 166 y 167), afirmando que estas indicaciones coinciden de con la obtención del cristal reclamado en la presente solicitud. Adicionalmente, ese Despacho menciona que D1 ya planteaba que el compuesto espiropidion podría presentarse como un cristal, por lo tanto el cristal de la Reivindicación 1 se considera obvio.

Por último, ese Despacho concluye que las Reivindicaciones dependientes 2 a 4 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

b. En respuesta a las anteriores observaciones, respetuosamente manifiesto mi desacuerdo y expongo los siguientes argumentos que justifican el retiro de las mismas.

En primer lugar, manifiesto mi desacuerdo con la afirmación del Despacho, según la cual el conocimiento previo sobre la cristalización de un compuesto (*“desde el documento 1 se había planteado que el compuesto espiropidion podría presentarse como un cristal”*), hace que cualquier forma cristalina adicional sea obvia. Esta afirmación es incorrecta toda vez que la existencia de una variante sólida de un compuesto **no garantiza la existencia de formas cristalinas adicionales**, esto porque puede también esperarse la

obtención de formas amorfas o solvatos/hidratos cristalinos/amorfos; en particular, a partir de la divulgación en D1 de la variante de estado sólido del compuesto P1.29, **no era de ninguna manera certero que existieran otras formas cristalinas de espiropidion (también se podrían haber esperado formas amorfas o solvatos/hidratos cristalinos/amorfos) o mucho menos que el compuesto P1.29, con punto de fusión de 130-132 °C, no fuera de hecho la variante más estable termodinámicamente**. Adicional a esto, debe notarse que el documento D1 no proporciona información alguna que sugiera condiciones específicas de preparación de un polimorfo de espiropidion que pudiesen llevar a obtener una nueva forma cristalina **con estabilidad mejorada**. Por lo tanto, no hay una enseñanza clara e inequívoca en D1 que motive a la preparación del polimorfo específico reivindicado en la presente solicitud; esto es, más allá del hecho que el compuesto preparado en D1 sea un cristal (Ver página 51 de la presente Descripción), D1 **no enseña ni sugiere** que el compuesto espiropidion pudiera cristalizar **en más de una forma cristalina y mucho menos en una forma cristalina con propiedades de estabilidad superiores a la forma A de referencia**, como reclama mí representada.

Del mismo modo, el argumento de ese Despacho respecto a que la obtención de formas polimórficas es una práctica común en el diseño y desarrollo de compuestos sólidos, no desvirtúa de ninguna manera la altura inventiva de una nueva forma cristalina. Ese Despacho debe saber que el hecho que la identificación de polimorfos de compuestos pueda haber sido una tarea rutinaria en el ámbito de la protección de cultivos (o el farmacéutico), **no significa que la identificación final de una variante cristalina identificada como más estable (si existiese una serie de formas cristalinas) se convierta en una modificación obvia sobre la variante conocida**. Tal aproximación no es acorde a la práctica de patentes, según la cual una invención es inventiva si *no es obvia* o no se deriva de manera evidente a partir del arte previo; entendiéndose por *obvio* “que se encuentra o pone delante de los ojos; muy claro o que no tiene dificultad” y por *evidente* “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar”, como refiere el Tribunal de Justicia Andina dentro del Proceso 36-IP-2010. Esto es, el hecho que la identificación de polimorfos sea una práctica conocida en el campo técnico no implica que salte a la vista la existencia de una serie de formas cristalinas de un compuesto específico, en donde una forma particular de dicha serie de formas cristalinas se identifique como más estable, ni tampoco que haya certeza clara y manifiesta de la existencia de una serie de formas cristalinas de ese compuesto y que una de estas sea más estable. Por lo tanto, el previo conocimiento de técnicas de cristalización no hace de

ningún modo que exista certeza sobre la existencia de una serie de formas cristalinas del compuesto espiropidion, menos aún de una forma cristalina de este compuesto con estabilidad mejorada.

Habiendo demostrado que D1 no enseña que el compuesto espiropidion pudiera cristalizar en más de una forma cristalina ni tampoco que una forma específica tuviese propiedades de estabilidad mejorada, para afectar la altura inventiva de la Reivindicación 1, un segundo documento del arte previo debería aportar tal sugerencia para llegar a la invención aquí reclamada. No obstante, el documento D3 no supe las deficiencias de D1 ya mencionadas, y por lo tanto no hace que la invención sea obvia o evidente a partir de sus enseñanzas.

En particular, no se entiende cómo D3, a partir del documento D1 como arte previo más cercano a la invención, llevaría a que la invención sea obvia. Al parecer, las conclusiones del Despacho se basan en el uso de retrospectiva en un intento por establecer la obviedad de la invención reivindicada. Como se divulga en D3, allí se establece que en una serie de polimorfos cristalinos en un sistema para un compuesto en particular, siempre habrá un solo polimorfo que sea el más estable. Sin embargo, esto supone que en cualquier sistema dado existe más de una variante cristalina aislable (**que puede no ser el caso**), **algo que el versado en la materia no habría identificado a partir de D1**. Como ya expuse ampliamente en el presente memorial, D1 no muestra ni sugiere de ninguna manera que el compuesto espiropidion cristalizaría en más de una variante cristalina. **Solo cuando se haya establecido con claridad que puede existir un rango de variantes de estado sólido (cristalinas o amorfas)**, la identificación de la variante más estable podría parecer obvia, el cual no es el presente caso pues a partir de D1 no se pudo haber identificado que existiese un rango de variantes de estado sólido del compuesto espiropidion. Tal suposición sólo puede ser posible con el uso retrospectiva, partiendo del beneficio ofrecido por el previo conocimiento de la invención bajo estudio, lo cual es inadmisibles en el análisis de nivel inventivo.

Respeto del uso de retrospectiva, ese Despacho establece lo siguiente en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patente y Modelo de Utilidad:

“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.”¹

Aplicado al caso que nos ocupa, es claro que el Examinador, a partir de la nueva idea divulgada por la presente invención, intenta demostrar mediante etapas aparentemente fáciles que la identificación de una segunda forma cristalina más estable era algo esperado con certeza a partir del arte previo D3. Según los anteriores argumentos, este análisis sólo es posible una vez se ha identificado que existe una serie de variantes sólidas del compuesto espiropidion, información que NO surge de D1 ni de D3 sino de la invención misma.

El mencionado Instructivo también establece:

“Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.”

Así, de cara al presente caso, el análisis presentado en el Oficio técnico parte del conocimiento ofrecido por la invención bajo estudio en cuanto a la existencia de formas cristalinas adicionales. Ese Despacho debe reconocer que D1 no menciona en lo absoluto que el compuesto espiropidion pueda presentar más de una forma cristalina, por lo que arbitrariamente suponer que con base en D3 se habría anticipado con expectativa razonable de éxito que una segunda forma cristalina presentaría estabilidad térmica mejorada, NO surge del arte previo sino de la divulgación hecha por el solicitante; esto es, usando retrospectiva.

Adicional a lo anterior, es de notar que el análisis presentado por el Despacho ignora cómo se llegaría a esa variante estable particular partiendo de la técnica

¹ [Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Página 75.](#)

anterior más cercana relacionada con el compuesto particular. Como ya expliqué en este memorial, el arte previo no enseña ni sugiere cómo se llegaría a la forma cristalina reclamada por mí representada, por lo que no existe motivación alguna que lleve con expectativa razonable de éxito a la materia reclamada en la Reivindicación.

Si bien las anteriores consideraciones demuestran que la invención reclamada en la Reivindicación 1 no es obvia, es decir no *“se encuentra o pone delante de los ojos; muy claro o que no tiene dificultad”*, ni evidente, es decir que no hay *“certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar”* a partir del arte previo D1 y D3, me permito reiterar, como ya indiqué durante el trámite de esta invención, que la invención definida en la Reivindicación 1 sí tiene un efecto técnico derivado de las características técnicas que la diferencian del arte previo más cercano. Dicho efecto se demuestra en la Descripción de la presente invención; específicamente, el polimorfo del compuesto de fórmula (I) tiene propiedades inesperadas frente a la Forma de Referencia A (estructura divulgada en D1). Específicamente, el polimorfo de la presente invención se prepara bajo condiciones específicas de cristalización que consisten en el empleo de una solución de metilciclohexano caliente (85 a 90 °C), que seguidamente se somete a un periodo largo de enfriamiento (de 3 a 6 meses). Estas condiciones no se enseñan ni se sugieren en el documento D1, ya que este documento no muestra en lo absoluto que el compuesto de fórmula I podría exhibir una serie de formas sólidas, menos aún que precisamente una forma cristalina preparada bajo las condiciones específicas antes mencionadas exhibiría propiedades de estabilidad térmica mejorada frente al compuesto 1.29 de D1 (Forma de Referencia A en la presente invención). Es de anotar también que, como ya se explicó en detalle en este memorial, a partir de D3 no podría haberse anticipado que el compuesto de fórmula I podría exhibir una serie de formas sólidas y por lo tanto las enseñanzas en cuanto a la estabilidad de una forma cristalina en un sistema no llevaría a *“certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar”* sobre la existencia de una forma cristalina adicional de dicho compuesto.

Respetuosamente solicito a ese Despacho adicionalmente tener en consideración que la presente invención cumple las disposiciones que ese Despacho ha establecido en cuanto a la patentabilidad de polimorfos:

“Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido a modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo.”²

Claramente, como ya demostré en este memorial, D1 no enseña que el compuesto de fórmula I podría exhibir más de una forma sólida, ni tampoco las condiciones necesarias para lograr un polimorfo tal como el reivindicado por mí representada. D3 tampoco enseña ni sugiere que exista más de una forma sólida para el compuesto de fórmula I; por lo tanto, el arte previo **no aporta indicaciones que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica a lograr el polimorfo reclamado en la presente Reivindicación 1**, por lo tanto el mismo cumple el requisito de nivel inventivo, tal y como lo ha señalado ese Despacho en el aparte citado.

Teniendo en cuenta que las Reivindicaciones aquí presentadas cumplen los requisitos de los artículos 28, 30 y 18 de la Decisión 486, objetados por ese Despacho, respetuosamente solicito se otorgue el título de patente solicitado. En el evento que ese Despacho considere que persisten observaciones a la patentabilidad de la invención, solicito se emita un nuevo examen con el ánimo de corregirlas.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

² Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 102, Párrafo 4.