



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 25369
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 19 de abril de 2000, bajo el número 00028932, se presentó la solicitud de patente de invención titulada: "NUEVO COMPUESTO FARMACEUTICO".

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales se publicó el extracto de dicha solicitud, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros. Con motivo del examen de forma el título de la invención se modificó a: "NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS".

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad a la presente solicitud se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado el 10 de agosto de 2005, atendió oportunamente el requerimiento formulado y presentó aclaraciones. Finalmente, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual, se calificó, como quiera que se ajusta a lo previsto en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 12 y 14 a 18, contenidas en los folios 119 a 122, no cumplen con los requisitos de novedad y de nivel inventivo, y la reivindicación 13, contenida en los folios 121 y 122, se refiere a un uso; lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° **25369**
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

1. Objeto de la invención

La invención propone:

- En las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12, un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.
- En las reivindicaciones 9 y 14 - 18, un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza por la disolución del compuesto en acetona a elevada temperatura ó siembra en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, de cristales del polimorfo y posterior enfriamiento de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.
- En la reivindicación 10, una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.
- En la reivindicación 13, el uso del polimorfo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico, para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

2. Determinación del estado de la técnica

2.1 Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de abril de 1999, que corresponde a la fecha de la prioridad reclamada con respecto a la solicitud GB 9909472.4. También se reclamó prioridad respecto de la solicitud GB 9912197.2 de mayo 25 de 1999. Las fechas de las prioridades fueron tenidas en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 107 y 124 del expediente en estudio.

2.2 Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° **25369**
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0 306 228	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Marzo 8, 1989
D2	WO 94 05659	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Marzo 17, 1994
D3	WO 95 21608	Uso de sensibilizadores de insulina para tratar enfermedades renales	Agosto 17, 1995
D4	Libro ¹	Remington Farmacia	1995
D5	Libro ²	Gran Enciclopedia	1995

3. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 establece que "una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica".

En la misma disposición se establece que "el estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

En reciente fallo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho sobre la novedad que:

"Concretando aún más el concepto de novedad como requisito de las invenciones, este Tribunal ha precisado el concepto de novedad absoluta como requisito esencial para la concesión de una patente, de la siguiente manera:

"El concepto de novedad absoluta respecto de una invención implica que para que un invento sea nuevo y no se encuentre en el estado de la técnica, no puede haber sido conocido ni dentro del territorio en el que se solicita la patente, ni en ningún otro país. Es lo que se conoce como el alcance universal de la novedad, pues no basta que un invento sea nuevo y no esté en el estado de la técnica de un territorio dado, sino que tampoco lo esté en el resto del mundo, salvo el año de prioridad a que se refiere el artículo 12 de la Decisión 344. La novedad absoluta, como criterio para determinar la patentabilidad de una invención, se ha venido abriendo camino

¹ GENNARO, Alfonso. "Remington Farmacia". Ed Panamericana. 19ª ed. Argentina, 1995 (ver folios 101 a 104 del expediente en estudio)

² HISCOX-HOPKINS. "Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales y Fórmulas Domésticas". Ediciones Gilli S. A. México, 1995 (ver folio 105 del expediente en cuestión).



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 25369
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

en el ámbito internacional. Así en el Reino Unido a partir de 1977 (Patents Act inglesa). En la República Federal Alemana se empezó a exigir la novedad absoluta a partir de la Ley de 16 de diciembre de 1980. En la actualidad, en los Estados Miembros de las Comunidades Europeas se ha impuesto la exigencia de la novedad absoluta como una de las consecuencias de las patentes europeas, según Tratado de Munich de 5 de Octubre de 1963. (Bercovitz, Alberto, "PROTECCIÓN DE LA TECNOLOGÍA", en Revista del Derecho Industrial N° 35, Depalma 1990, pág. 321)." (Proceso N° 1-AI-1996. Sentencia de 30 de octubre de 1996, publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 234 de 21 de abril de 1997).

"Una vez delimitado el concepto de novedad, es pertinente destacar que el Tribunal ha definido algunas reglas con el objetivo de determinar la novedad del invento:

- a) *Concretar cual es la regla técnica aplicable a la solicitud de la patente, para lo cual el examinador técnico deberá valerse de las reivindicaciones, que en últimas determinarán este aspecto.*
- b) *Precisar la fecha con base en la cual deba efectuarse la comparación entre la invención y el Estado de la Técnica, la cual puede consistir en la fecha de la solicitud o la de la prioridad reconocida.*
- c) *Determinar cuál es el contenido del Estado de la Técnica (anterioridades) en la fecha de prioridad.*
- d) *Finalmente deberá compararse la invención con la regla técnica."*³

En el presente caso, una vez efectuado el análisis comparativo siguiendo las reglas definidas por el Tribunal andino, se estableció que la materia reclamada en la presente solicitud fue anticipada en las anterioridades D2 y D3, es decir, la invención se encontraba en el estado del arte previo.

En efecto, D2 enseña *de manera previa* la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver págs 5, 8 y 9. La página 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. En la página 8, ejemplo 2, se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales (ver página 8, ejemplo 2).

D3 enseña *de manera previa* la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin - 2, 4- diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente

³TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, Proceso 88-IP-2005, sentencia de interpretación prejudicial del 26 de julio del 2005.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 25369
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

aceptables, en especial la sal del ácido maléico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto.

Se observa, entonces, que el compuesto: sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12 de esta solicitud ya se había obtenido en D2 y D3. Se aclara, además, que el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definirla ahora en esta solicitud no lo hace nuevo. Solo si el espectro del compuesto fuese nuevo, entonces el compuesto también sería diferente y nuevo. De esa manera, el compuesto reivindicado no es nuevo.

Con referencia a la reivindicación 10 que se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo, se observa que puesto que el compuesto que caracteriza a la composición no es nuevo, tampoco lo es la composición. Además, esta composición ya se había enseñado en D2, de manera que no es nueva.

Con respecto al proceso de la reivindicación 9, 14 - 18 para preparar un polimorfo, que se caracteriza porque una disolución del compuesto en etanol a elevada temperatura se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera, se observa que D2 ya enseñaba un proceso para preparar un polimorfo, que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales (ver página 8, ejemplo 2). De esa manera, el proceso reivindicado no es nuevo.

Dado lo anterior, no cabe duda que la invención propuesta en las reivindicaciones 1 a 12 y 14 a 18 se considera dentro del estado de la técnica definido en el mencionado artículo 16 de la Decisión 486 y, por ello, no es nueva y consecuentemente no puede acceder al privilegio solicitado.

4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486, "se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 25369
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"El artículo 4 de la Decisión 344, al referirse al nivel inventivo manifiesta, que éste se considera que existe *"si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

"Según el tratadista José Antonio Gómez Segade, el inventor debe acreditar los méritos que le tomen al invento susceptible de ser amparado por una patente; en tal sentido, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica, le posibilitará alcanzar tal propósito. Es decir que, con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotarle al examinador técnico de un elemento que le permita concluir que a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos existentes en ese momento dentro del estado de la técnica, con lo cual la invención se constituye en un "paso" más allá de lo existente.

"En consecuencia, el nivel inventivo se configura en consideración de dos elementos:

- a) el estado de la técnica y,
- b) la persona experta en la técnica incorporada en el invento cuya protección se solicita, quien, mediante el examen integral que lleve a cabo de la respectiva descripción, debe determinar si dicha innovación es o no susceptible de ser legalmente patentada.

"Sobre este tema Daniel Zuccherino ha sostenido que:

"El *estado de la técnica* es el conjunto de elementos técnicos que se han hecho públicos antes de la fecha de presentación de la patente,

"El *experto en la técnica* es una figura ficticia a la que se recurre con el propósito de obtener un parámetro objetivo que permita distinguir la actividad verdaderamente inventiva de la que no lo es. Se tratará de una persona normalmente versada en el ámbito tecnológico a que se refiere el pretendido invento. Su nivel de conocimientos es más elevado en comparación con el nivel de conocimientos del público en general, pero no excede lo que puede esperarse de una persona debidamente calificada. Se busca la figura de un técnico de conocimientos medios, pero no especializados"^[3].

"El mismo autor ha dicho:

"Se reconoce que hay invento cuando se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación deriva un

140-137



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

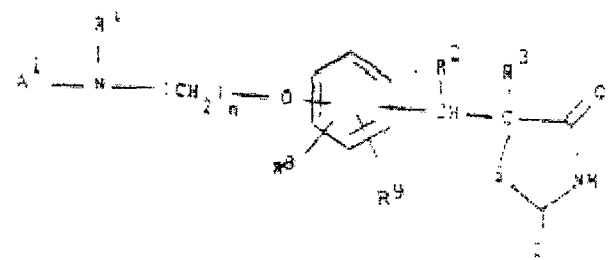
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN Nº 25369
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas... También existe la posibilidad de que el resultado sea conocido, pero se llegue a él a través de nuevos medios. El titular de una patente no tiene el derecho de evitar que un tercero obtenga el mismo resultado por medios distintos" ⁴.

Visto lo anterior, se advierte que la invención en estudio no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que para *un experto medio en la materia* se deriva de manera evidente del estado de la técnica, pues los conocimientos integrantes del estado del arte, anteriores a la fecha de la prioridad invocada, conducen de manera obvia a la invención propuesta.

En efecto, D1 enseña *de manera previa* compuestos de estructura:



enseña, además, que dentro de los solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen los hidratos (página 43). Y menciona las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos (ver reivindicación 1). El ejemplo. 30 enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y también se incluye en la reivindicación 12 que enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo.

D2 enseña *de manera previa* la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver págs 5, 8 y 9. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. En la página 8, ejemplo 2, se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfria de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales (ver página 8, ejemplo 2).

D3 enseña *de manera previa* la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin - 2,4 - diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, en especial la sal del ácido maléico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto.

⁴ TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, Proceso 49-IP-05.

138



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 25369
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

D4 enseña *de manera previa* que "cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar". "La velocidad de cristalización ó crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación" (página 371). "El tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante" (página 372). "Los solvatos de drogas sólidas, por ejemplo los hidratos, tienen estructuras cristalinas diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras" (página 373). El proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química ó al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo el hábito o la forma de un cristal dado depende en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente (página 374).

Y, D5 enseña *de manera previa* que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir que ayuda para poner tener una solución sobresaturada) a esta temperatura, separa al enfriarse, en forma de cristales. Algunas sustancias disuelven en tan gran cantidad que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían; en cambio otros se disuelven con gran dificultad aún en caliente y se requieren grandes cantidades de líquido, que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la solución. El enfriamiento debe ser lento porque los cambios bruscos de temperatura producen alteraciones en la forma de los cristales (página 42).

Se observa, entonces, que la combinación de las enseñanzas de estas anterioridades sugiere un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, las composiciones que lo contienen y el proceso para prepararlo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol, se eleva la temperatura, se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo y se recuperan los cristales, objeto de esta solicitud. Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto ni a las composiciones, así que son obvias y evidentes para una persona versada en la materia.

Entonces, debido a que: (a) el compuesto, la conformación de las composiciones y el proceso de esta solicitud, a partir de las anterioridades, son evidentes para una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° **25369**
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

persona conocedora de la materia; porque siendo bien conocidos el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, las composiciones que lo contienen y el proceso para prepararlo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol, se eleva la temperatura, se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo y se recuperan los cristales, para una persona conocedora de la materia era evidente el realizarlos de manera similar; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto, las composiciones ó el proceso, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban el compuesto, los vehículos y las etapas del proceso de cristalización requeridas, así que estas son obvias para una persona versada en la materia; y, (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1, D2 y D3, entonces esta solicitud no tiene nivel inventivo.

La sal del ácido maléico no tiene nivel inventivo, porque esta era conocida. Y, el método mencionado es una forma convencional para obtener una sal cristalizada, de modo que también carece de nivel inventivo.

Lo reivindicado tendría nivel inventivo si la sal maleato ó los cristales fueran nuevos y si además presentaran propiedades sorprendentes y resolvieran un problema que no se había resuelto en la técnica, en comparación con el compuesto del estado del arte.

Como se advierte, la propuesta de esta solicitud puede ser realizada por *un experto medio en la materia* y no genera un efecto sorprendente que represente un salto tecnológico sobre lo conocido. Más bien, se encuentra dentro de la línea normal de avance tecnológico.

5. Reivindicaciones de usos

El artículo 14 de la Decisión 486 establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

El artículo 21 de la Decisión 486 establece: "Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el Artículo

143/40



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 25369

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial".

La reivindicación 13 se refiere al uso del polimorfo, que no es una invención de producto ni de procedimiento. Además, como ya se explicó, el polimorfo reivindicado no es nuevo, ni tampoco lo es su uso para fabricar un medicamento para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

En consecuencia, la mencionada reivindicación 13, referida a un uso, no es susceptible de protección mediante patente en virtud de los artículos 14 y 21 de la norma supranacional andina.

6. Respuesta del solicitante

Sobre los comentarios del solicitante expuestos en la respuesta a la notificación de fondo, basta realizar las siguientes precisiones:

- Dice el solicitante en el folio 115 que D1 revela el compuesto de esta solicitud como base libre pero no menciona la sal de adición de ácido maléico, por lo cual no afecta novedad.

Se aclara al solicitante que D1 enseña tanto la base libre como las sales de adición de ácido. Menciona, concretamente, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos en la reivindicación 1, en la reivindicación 12 y en el ej. 30, pues allí se nombra el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. De manera que no afecta novedad. Pero, también es cierto que afecta el nivel inventivo, porque en conjunto con D2 ó D3, sugiere la sal formada con el ácido maléico.

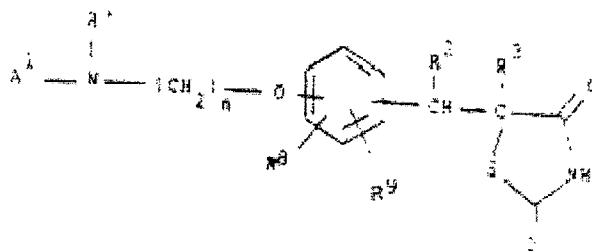
- Dice el solicitante en el folio 115 que D1 no menciona la sal maléica de esta solicitud. Y, que el compuesto de D1 tiene punto de fusión, espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X diferentes de los del compuesto de esta solicitud.

En primer lugar, se aclara al solicitante que D1 enseñaba el mismo compuesto que se reivindica ahora que es: el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y enseña además las sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos (ver reivindicación 1 y 12). Además, se aclara al solicitante que si luego de obtener el compuesto este tiene un punto de fusión, espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X diferentes de los ya conocidos para el compuesto de nombre: "sal del ácido

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 25369
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona" y cuya estructura química es:



quiere decir que no se obtuvo de forma pura, o que por alguna razón se tuvo otro compuesto diferente después del proceso de síntesis, porque el punto de fusión, espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X son característicos y definidos para compuesto químico, de tal manera que lo obtenido es otro compuesto, el cual tiene otra estructura química y otro nombre, que deben definirse con precisión para reivindicarlos así. Ahora bien, si se encuentra algún pico en los espectros que sea diferente, este, como entiende cualquier persona conocedora de la materia, ya se sabe que es debido a las trazas del solvente de cristalización. Y todos los demás picos, que manifiestan la presencia de los grupos metil, piridil, amino, etoxi, bencil, tiazolidin, cetona, se mantienen iguales.

- Dice el solicitante en el folio 115 que D3 no es relevante, porque no enseña el polimorfo de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que tal afirmación no es cierta, porque en el folio 95 y más concretamente en los folios 99 y 100 (reivindicación 8), se observa que se enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y especialmente la sal del ácido maléico.

- Dice el solicitante en el folio 116 que D4 y D5 no afectan la novedad ni nivel inventivo de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que debido a que D4 enseña el fundamento del proceso de cristalización reivindicado, es decir que cuando la solución del compuesto se hace sobresaturada, el compuesto puede precipitar o cristalizar y que este proceso depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. Y cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. Y de la misma manera D5 enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir que ayuda para poner tener una solución sobresaturada) a esta temperatura, separa al enfriarse, en forma de cristales; entonces las enseñanzas de cualquiera de estas dos

142
#5



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN N° 25369

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00028932

anterioridades junto con lo dicho en D1, D2 ó D3, hace obvio y evidente el proceso reivindicado en esta solicitud.

- Dice el solicitante en el folio 116 que el polimorfo mencionado en esta solicitud es apropiado para manejo a granel y es más estable.

Se aclara al solicitante que como se explicó, puesto que este compuesto ya existía, las características de ser apropiado para manejo a granel y ser estable ya las tenía el compuesto que es el mismo que se enseñaba en la anterioridad.

En conclusión, no obstante los comentarios formulados por el solicitante con motivo de la notificación de fondo, la invención definida por las reivindicaciones 1 a 12 y 14 a 18 de la solicitud, no cumple con lo dispuesto en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICOS"

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor German Castillo Grau en su calidad de apoderado de la sociedad Smithkline Beecham PLC, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

30 SET. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

GIANCARLO MARCENARO JIMENEZ

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Carrera 13 N° 37- 43 P 12°
Bogotá D.C.

Ext. up.
E.

143
146

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Ciudad.-

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion: 00020932 00000009
Fecha (AMD): 2005-11-09 16:26:29
Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 412 REPOSIC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 13

Re.: Expediente No. 00 - 28.932
Solicitud de Patente

Por el presente escrito me permito manifestarle que interpongo el-RECURSO DE REPOSICIÓN contra la Resolución No. 25369 de Septiembre 30 del 2005.

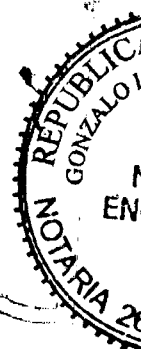
Este recurso tiene como propósito el que Usted revoque la mentada providencia para disponer en su lugar la concesión del privilegio de invención que aquí se solicita.

Para este efecto, me sustento entonces en los siguientes argumentos:

- El rechazo de esta solicitud se basa en un cierto número de asunciones hechas por el Examinador que de hecho son equivocadas. Por ejemplo, en la página (5), primer párrafo, el Examinador sostiene:

"Se aclara, además, que el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definirla ahora en esta solicitud no lo hace nuevo"

Esto es incorrecto ! si siendo un polimorfo era inherente, cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único "polimórfico". Es evidente que esto no es correcto y que es una contradicción en términos. En el caso de la sal de ácido maleico de 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridilo)amino)ethoxy]benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione, hay varias formas polimórficas diferentes. Polimorfismo no es predecible ni inherente.



149
146

Solid-state NMR spectroscopy for pharmaceutical analysis: solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy is an emerging technique for the analysis of pharmaceuticals. Some of its applications include the identification of polymorphs or amorphous material, quantitation, structure determination, and the analysis of intact formulations

Pharmaceutical Technology, August, 2004 by Thomas J. Offerdahl

[New!]

Save a personal copy of this article and quickly find it again with Full.net. It's free! [Save It.](#)

Approximately 90% of pharmaceuticals are marketed as solid dosage forms (1). Changes in the solid-state properties of these products can affect solubility, bioavailability, and stability (2). In addition, the processing and formulation of a drug may affect purity (i.e., polymorphism and/or amorphous content), dissolution characteristics, chemical and physical stability, and bioavailability. The Food and Drug Administration requires pharmaceutical companies to monitor and control solid-state properties because these properties have a direct effect on drug potency and effectiveness (3).

The ability to detect solid-state changes in a formulation depends on the analytical technique used to characterize the sample. Scientists use differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), Fourier transform infrared (FT-IR), and Raman spectroscopy as well as X-ray powder diffraction (XRD) to analyze pharmaceuticals in the solid state. Each technique provides information about a sample.

DSC and TGA characterize the physical properties of a specific solid (e.g., the melting point or the hydration state) of the active pharmaceutical ingredient (API) but have limited utility in the study of solid-state changes in a formulation compared with spectroscopic methods. FT-IR and Raman spectroscopy provide insight into the individual components in a formulation and, in some cases, are highly sensitive to solid-state changes. X-ray methods, either single crystal or powder diffraction, reveal extremely detailed information about the crystalline structure of the API in the solid state. XRD, in particular, can detect formulation solid-state form changes (e.g., polymorphism), although it is generally limited to the detection and quantitation of crystalline species in a formulation.

Solid-state nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is a powerful technique for characterizing pharmaceutical formulations. Each API solid-state form, inclusive of amorphous states, usually exhibits a unique spectrum. NMR spectroscopy can often separate excipient peaks and the API peaks into different regions of a spectrum. Moreover, in solid-state NMR spectroscopy, quantitation of mixtures of polymorphic forms can be performed without first preparing standard curves. One disadvantage, however, is the instrumentation's high cost and operational complexity.

Basics of NMR spectroscopy

Theory. Commonly observed NMR nuclei such as ^1H or ^{13}C have a spin quantum number $I = 1/2$ and therefore have a magnetic moment. When these nuclei are placed in a static magnetic field, the nuclei begin to precess because the magnetic moment is fixed at an angle of 54.74° with respect to the static magnetic field. The precession frequency, called the Larmor frequency, is

$$[\omega] = [[\gamma]_{\text{sub.nuc}}][B_{\text{sub.0}}]$$

In which $[\omega]$ is the precession frequency in rad/s, $[[\gamma]_{\text{sub.nuc}}]$ is the isotope's unique magnetogyric ratio, and $[B_{\text{sub.0}}]$ is the strength of the static magnetic field. For example, ^1H in a magnetic field of 9.4 T will have a Larmor frequency of 400 MHz.

The magnetic moments can line up either with (α state) or against (β state) the static magnetic field. The population difference between the two spin states is governed by the Boltzmann distribution

$$[\Delta][N_{\text{sub.0}}] = [N_{\text{sub.0}}][\Delta E/kT]$$

In which N is the number of nuclei present, $[\Delta E] = [\gamma]h[B_{\text{sub.0}}]/2\pi$, k is the Boltzmann constant, and T is the temperature in Kelvin. The NMR signal is proportional to the population difference. With increasing magnetic field, a larger $[\Delta E]$ produces a bigger population difference and a larger NMR signal. In Fourier transform NMR spectroscopy, the nuclei are perturbed from equilibrium and the precessing spins produce an alternating current in a coil. The resulting signal, or free induction decay (FID), is processed to produce the NMR spectrum.

Solution-state NMR spectroscopy. Solution-state NMR spectroscopy elucidates the structure of many organic molecules because researchers can consistently predict or interpret the NMR spectrum for small organic molecules. The rapid motion of the molecules in solution creates high-resolution NMR spectra with linewidths less than 1 Hz, with an average acquisition time of a ^1H NMR spectrum less than 1 min. Because of the high resolution that is possible in a solution NMR spectrum, the

structure of the molecule often can be determined (4, 5). This technique can be easily automated and can be used in conjunction with other solution techniques such as liquid chromatography. More advanced NMR pulse sequences such as DEPT, INEPT, NOESY, and REDOR are two-dimensional NMR pulse sequences that allow researchers to observe the molecular dynamics and give insight into its structure. Higher magnetic field strengths, currently at 21.1 T (^1H = 900 MHz), and better magnet designs allow scientists to apply solution-state NMR spectroscopy to study the structure and associated dynamics of large, complex molecules such as proteins.

Solid-state NMR spectroscopy. Solid-state NMR spectroscopy is an emerging technique for analyzing various API forms. In contrast to solution-state NMR spectroscopy, in which a high degree of molecular mobility exists and rotational averaging is conducted, solid-state NMR methods involve little or no molecular mobility. NMR spectra of a solid sample, therefore, generate very broad peaks as a result of two prominent interactions: dipolar coupling and chemical shift anisotropy (CSA).

Dipolar couplings are through-space interactions between the magnetic moments of two or more nuclei. Because nuclei have magnetic moments, the "magnet" of one nucleus influences the neighboring field of another nucleus. The magnitude of the dipolar coupling has a $1/r^3$ dependence and is proportional to the magnetogyric ratios of the coupled nuclei. This coupling is either homonuclear or heteronuclear. Most often, only ^1H - ^{13}C heteronuclear dipolar interactions are significant in solid-state ^{13}C NMR spectroscopy because the low natural abundance of ^{13}C (1.1%) means that the probability that two ^{13}C nuclei are in close proximity is very small.

CSA is the other main broadening factor in solid-state NMR spectra. When a sample is placed in a magnetic field, the individual crystallites exhibit various orientations with respect to the magnetic field, thereby creating a range of chemical shifts for the sample, often called a powder pattern.

Powder patterns may be ~200 ppm broad for sp^2 hybridized carbons (e.g., carbonyl, aromatic). If multiple sites are present, as is typical for APIs, the result is a broad, featureless NMR spectrum. High-power decoupling and/or magic-angle spinning (MAS) can almost eliminate the effects of these two interactions.

High-power ^1H decoupling can greatly reduce or eliminate the ^1H - ^{13}C dipolar interactions. During the acquisition of FID, a continuous radio frequency (RF) pulse at the ^1H Larmor frequency is applied to the sample. The ^1H spins rapidly "flip" between the $[\alpha]$ and $[\beta]$ states such that the ^{13}C nucleus sees only the average dipolar interaction, which is zero.

Magic-angle spinning averages the chemical-shift anisotropy. Andrew (6) and Lowe (7) independently discovered this technique. When a sample spins rapidly at 54.74[degrees] (the magic angle) relative to a static magnetic field, the anisotropic component of the chemical shift is either partially or completely averaged to the isotropic chemical shift, thereby yielding high-resolution solid-state NMR spectra. This angle dependence also reduces the dipolar interaction. When the spinning speed is less than the width of the powder pattern, spinning sidebands appear at multiples of the spinning speed. This magic-angle, calculated using average Hamiltonian theory, can be rationalized by simpler means. The body diagonal of a cube is 54.74[degrees], so if a sample is spinning about that axis of rotation, then the individual vectors from each nuclei will spend an equal amount of time in all three axes, thereby averaging out the CSA.

Cross-polarization (CP) provides a four-fold signal enhancement for [¹³C] experiments. It also shortens acquisition delay times because the recycle delay is determined by the [¹H] relaxation rate, which often is much slower than that of a [¹³C] nuclei (8). Stejskal and Schaefer described the combination of these three techniques (CP, MAS, and high-power decoupling) in 1977 (9). Figure 1 shows the solid-state NMR spectrum of hexamethylbenzene, a common solid-state NMR standard, obtained using multiple pulse sequences. The use of CP reduced the acquisition time by a factor of nine and greatly improved the sensitivity.

[FIGURE 1 OMITTED]

Probe designs and pulse-sequence designs for solid-state NMR spectroscopy have advanced significantly since the development of the CPMAS NMR experiment. Initial MAS speeds were slow, but improved technologies and materials have increased spinning speeds to 50 kHz (3,000,000 rpm). Other improvements include the design of new pulse sequences. For example, the use of the total sideband suppression (TOSS) experiment removes the spinning sidebands present in a MAS NMR spectrum (see Figure 1) (10). The interrupted-decoupling experiment can differentiate methyl and quaternary carbons from methines and methylenes (11). Recently, two-dimensional pulse sequences that normally are used in solution have been applied to solid samples. One example is the heteronuclear correlation (HETCOR) experiment, in which assignments are made on the basis of the connectivities between two different nuclei (12).

Advantages and disadvantages of solid-state NMR spectroscopy

Solid-state NMR spectroscopy offers several advantages over other analytical techniques. NMR spectroscopy is a selective technique that allows researchers to focus on a specific nucleus of interest (i.e., [¹³C], [¹⁹F], [¹⁵N]). Moreover, if the molecule has specific reactive sites,

the use of isotopic labeling can increase the sensitivity of those particular sites by two orders of magnitude. Solid-state NMR spectroscopy is not greatly affected by particle size; in fact, intact tablets of the correct diameter can be analyzed directly. Formulations also can be analyzed directly, without the need to extract the API from the matrix. Typically excipient peaks lie in a region of the NMR spectrum that does not overlap with many of the peaks from the API. Techniques such as spectral subtraction can even remove the excipient peaks from the spectrum.

Solid-state NMR spectroscopy makes it possible to directly observe API-excipient interaction occurring in a tablet, which is critical to the investigation of stability and bioavailability issues. Solid-state NMR spectroscopy is highly sensitive to changes in the local environment such that it can detect small changes that are sometimes not seen in PXRD patterns. In addition, polymorphs are readily identified because of the change in the chemical shift of a specific peak and, in contrast to XRD, even amorphous material can be observed easily.

NMR spectroscopy is inherently quantitative: the intensity of the peaks is directly proportional to the number of magnetically equivalent nuclei. When the technique is conducted properly, quantitation can be performed without the need for a standard curve. This capability is extremely useful when a specific polymorph cannot be isolated at a high enough purity for use in generating a standard curve, which is a necessary step in other analytical techniques.

Solid-state NMR spectroscopy also has some disadvantages. The technique is nonroutine and requires a highly trained operator. The instrumentation is generally more expensive than that used for the other analytical techniques discussed. Solid-state NMR spectroscopy is difficult to automate, meaning that individual samples must be switched manually, which limits sample throughput. For the analysis of pharmaceutical materials, solution NMR spectroscopy generally involves [¹H] NMR spectroscopy because of its high natural abundance and Larmor frequency. This is not possible in the solid state because of high dipolar interactions. Solid-state [¹H] NMR spectroscopy generates broad peaks, usually spanning 20-30 ppm. Analysis of pharmaceuticals in the solid-state requires [¹³C] NMR spectroscopy. However, because the natural abundance of [¹³C] is 1.1% and the Larmor frequency is approximately one-fourth that of [¹H], [¹³C] NMR spectroscopy is ~6000 times less sensitive than [¹H] NMR spectroscopy. This, of course, leads to longer acquisitions because of the increased number of transients required for adequate signal-to-noise. Moreover, for some samples the relaxation time between transients can be as short as a second to as long as an hour or even longer. So acquiring a simple one-dimensional solid-state NMR spectrum could take from a couple of minutes to several days. Isotopic enrichment of certain sites in

151
TSA
9

the molecule shortens the acquisition time by increasing the sensitivity; however, it also increases the expense of the analysis.

Applications of solid-state NMR spectroscopy to pharmaceutical solids

This section discusses some of the current literature describing the use of solid-state NMR spectroscopy to characterize pharmaceuticals and shows some spectra of several over-the-counter medications with different API loading levels. These spectra show the ability of solid-state NMR spectroscopy to characterize formulations, to quantify polymorphic mixtures, to differentiate polymorphic forms, and to complement the information provided by other analytical techniques.

Solid-state NMR spectroscopy of pharmaceutical dosage forms. Solid-state NMR spectroscopy is uniquely suited to studying intact formulations. The selectivity of the technique and its nondestructive nature allow direct analysis of intact formulations. For this article, the author tested several over-the-counter medications using solid-state NMR spectroscopy. Analysis was conducted on site using an NMR spectrometer (Unityplus, Varian Inc., Palo Alto, CA) and an Oxford 9.4 T (^1H = 399.870 MHz, ^{13}C = 100.557 MHz) narrow-bore magnet. Samples were obtained from a local pharmacy store and gently broken apart with a mortar and pestle. These fragments were packed in a $[\text{Si.sub.3}][\text{N.sub.4}]$ 7-mm rotor, placed in a double resonance CPMAS probe, and spun from 3500 to 4000 Hz.

Ibuprofen is a very simple molecule with a relatively fast relaxation rate. A fast relaxation rate and moderate loading of the API (approximately 40%) lead to a very fast acquisition time. Figure 2 shows the resulting spectrum in which the API peaks are readily identified among those peaks owing to the excipients (marked with an asterisk).

Ibuprofen represents a relatively ideal case: a fast relaxation rate and moderate API loading. Therefore, to better demonstrate the ability of solid-state NMR spectroscopy to deal with a range of APIs and drug loadings, the author tested a set of similar heartburn relieving medications, each having different API loads: cimetidine 200 mg (70.9% w/w), ranitidine 75 mg (50.9% w/w), nizatidine 75 mg (21.3% w/w), and famotidine 10 mg (4.9% w/w). Figure 3 shows the resultant spectra. The excipient peaks are easily identifiable as well as the peaks owing to the specific API, all of which appear crystalline because of the sharp peaks seen in the NMR spectra. The individual peaks from the API all have different chemical shifts, thereby making it relatively simple to determine which API is present in the formulation or whether there is a mixture of APIs present in the formulation. At the lowest loading level, only the methyl peak appears because time constraints limited full optimization of the NMR parameters for acquisition.

[FIGURES 2-3 OMITTED]

Pharmaceutical analysts also use solid-state NMR spectroscopy to study products with low API loading. Figure 4 shows that one can obtain a usable spectrum of loperamide hydrochloride in 2 mg (1.2% w/w) API loading. The most intense peaks in the NMR spectrum are attributed to the excipients, but a few low-intensity peaks owing to the API also are visible. When the NMR conditions are fully optimized, significantly better spectra are obtainable. Isotopic enrichment would have lowered the loading level, perhaps down to 0.01% w/w in an ideal case.

[FIGURE 4 OMITTED]

Quantitation of drug forms: Under ideal circumstances, an NMR spectrum in the solid state should be quantitative. Solid-state NMR spectra, however, are often not quantitative because they are usually acquired with a CP experiment. In this type of experiment, the peak areas in the NMR spectrum are a result of the amount of the specific molecular form in the sample and the dynamics involved with the magnetization transfer from the abundant spin (normally ^1H) to the dilute (normally ^{13}C) spin. These dynamics must be taken into account to achieve accurate results. Gao used this approach to determine the composition of polymorphic mixtures of delavirdine mesylate (13).

Binary mixtures of a minor polymorphic or pseudopolymorphic form were mixed with a major form and quantitation was performed. Taking the CP dynamics into account, the author used multiple contact times to measure the change in magnetization transfer with respect to time. The initial buildup of magnetization was attributed to the rate of transfer of magnetization from ^1H to ^{13}C , characterized by the heteronuclear cross-polarization rate constant $[T_{\text{sub}}\text{CH}]$. The decrease of the intensity over time is a result of one of the proton relaxation rates, $[T_{\text{sub}}\text{H}(\rho)]$. Calculations revealed that the isopropyl methyl carbon peaks--the peaks that were used for the quantitation--had the same $[T_{\text{sub}}\text{H}(\rho)]$ rates for all of the forms.

Quantitation, therefore, could be carried out directly on the basis of the peak area to provide a relative measure of the one form with respect to the other. The areas of the peak corresponding to each of the polymorphic forms were taken and the experimental weight percent was determined for each polymorphic form. Experimental results agreed to within 1% (absolute error) of the actual amount present (see Table I). Moreover, a plot of the actual weight percent versus the NMR determined weight percent confirmed the overall accuracy of the method. The data fit the expected straight line with a slope near one and an intercept near zero.

Assigning the NMR spectrum of aspartame forms

Numerous articles discuss using solid-state NMR spectroscopy for identifying and characterizing polymorphic systems. Solid-state NMR spectroscopy can identify the number of crystallographically

153
TS6
H

inequivalent molecules in the unit cell on the basis of the number of peaks for each carbon. However, this can make it even more difficult to assign the peaks in the NMR spectrum to a specific carbon in the molecule, because chemical shift values in the solid state can be as much as 10 ppm different from their values in solution (14). Aspartame exists in several different forms. Forms I and II are hemihydrate, and Form III is dihemihydrate. The [sup.13]C CPMAS NMR spectra of these three forms are easily distinguishable (see Figure 5). Form I has only one peak per carbon, which indicates that only one crystallographically inequivalent molecule in the unit cell, which agrees with the crystal structure. The other two forms show up to three resonances for several of the carbons, indicating multiple crystallographically inequivalent molecules in the unit cell. To assign the spectra, the authors synthesized aspartame in which all of the carbons were [sup.13]C. By combining high speed MAS with very strong [sup.1]H decoupling powers, the authors were able to obtain high-resolution NMR spectra of uniformly [sup.13]C-labeled aspartame. Two-dimensional exchange experiments were then used to assign the individual resonances for the resolved peaks.

[FIGURE 5 OMITTED]

Comparison to other analytical techniques

Pharmaceutical scientists use several analytical techniques to fully characterize a sample. Sometimes these techniques provide contradictory information. A recent article by Padden et al. highlights the use of PXRD and solid-state NMR spectroscopy for identifying different forms of a new artificial sweetener Neotame, a derivative of aspartame (15). Neotame exists in multiple polymorphic forms (16). Several of these forms were generated via dehydration and were successfully analyzed by PXRD and solid-state [sup.13]C CPMAS NMR spectroscopy. In the study, a sample containing a mixture of two anhydrous polymorphic forms was allowed to rehydrate for several days. Solid-state NMR spectroscopy showed that a transformation was occurring, and at one stage of the rehydration, as many as five different polymorphic forms were present (see Figure 6). Interestingly, the PXRD patterns did not change during the rehydration experiment. The researchers concluded that the NMR experiment was observing changes in the local conformation of the molecules, which the PXRD method did not identify because the long-range order was not affected.

[FIGURE 6 OMITTED]

Conclusion

Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy is a valuable technique for analyzing pharmaceuticals. Using this technique, researchers can evaluate formulations in a nondestructive manner and gain far more information than by using other methods. NMR spectroscopy can readily identify the contributions of excipients, and in some cases, eliminate them. Polymorphs, polymorphic

157 154
+2

transitions, and amorphous forms can be easily identified, and quantitation can be performed without the need of a standard curve.

Table I: Comparison of actual versus NMR-determined weight percents for a physical mixture of delavirdine mesylate polymorphs (13).

Actual weight percent NMR-determined weight percent

2.00	2.7
3.00	2.8
5.00	5.4
10.00	9.4
15.00	14.5
19.90	20.2
25.00	24.0
50.00	48.7

Acknowledgment

I would like to thank Drs. Gary Silvey, Marty Power, and Jeff Botts for their contributions to this work.

References

- (1.) D.E. Bugay, "Solid-State Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Theory and Pharmaceutical Applications," Pharm. Res. 10(3), 317-327 (1993).
- (2.) H.G. Brittain, Physical Characterization of Pharmaceutical Solids (Marcel Dekker, New York, NY, 1995).
- (3.) S. Byrn et al., "Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations," Pharm. Res. 12, 945-954 (1995).
- (4.) T.D.W. Claridge, High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry (Permagon, New York, NY, 1999).
- (5.) R.K. Harris, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (John Wiley & Sons, New York, NY, 1989).
- (6.) A.R. Andrew, A. Bradbury, and R.G. Eades, "Removal of Dipolar Broadening of Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Solids by Specimen Rotation," Nature 182, 1659 (1958).
- (7.) I.J. Lowe, "Free Induction Decays of Rotating Solids," Phys. Rev. Lett. 2, 285 (1959).

158 155
17

- (8.) A. Pines, M.G. Gibby, and J.S. Waugh, "Proton-Enhanced NMR of Dilute Spins," J. Chem. Phys. 59, 569-590 (1973).
- (9.) E.O. Stejskal and J. Schaefer, "Magic-Angle Spinning and Polarization Transfer in Proton-Enhanced NMR," J. Magn. Reson. 28, 105-112 (1977).
- (10.) W.T. Dixon et al., "Total Suppression of Sidebands in CP/MAS C-13 NMR," J. Magn. Reson. 49, 341-345 (1982).
- (11.) S.J. Opella and M.H. Frey, "Selection of Nonprotonated Carbon Resonances in Solid-State Nuclear Magnetic Resonance," J Am. Chem. Soc. 101, 5854 (1979).
- (12.) A. Lesage, "Carbon-Proton Chemical Shift Correlation in Solid-State NMR by Through-Bond Multiple-Quantum Spectroscopy," J. Am. Chem. Soc. 120, 13194-13201 (1998).
- (13.) P. Gao, "Determination of the Composition of Delavirdine Mesylate Polymorph and Pseudopolymorph Mixtures Using [sup.13]C CP/MAS NMR," Pharm. Res. 13 (7), 1095-1104 (1996).
- (14.) M.T. Zell et al., "Two-Dimensional High-Speed CP/MAS NMR Spectroscopy of Polymorphs I: Uniformly [sup.13]C-Labeled Aspartame," J. Am. Chem. Soc. 121, 1372-1378 (1999).
- (15.) B.E. Padden et al., "Comparison of Solid-State [sup.13]C NMR Spectroscopy and Powder X-ray Diffraction for Analyzing Mixtures of Polymorphs of Neotame," Anal. Chem. 71, 3325-3331 (1999).
- (16.) Z. Dong et al., "Neotame Anhydrate Polymorphs I: Preparation and Characterization," Pharm. Res. 19 (3), 330-336 (2002).

Thomas J. Offerdahl, PhD, is the manager of the solid-state NMR facility at Quintiles, Inc., 10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, tel. 816.767.4798, fax 816.767.7301, Thomas.Offerdahl@Quintiles.com.

COPYRIGHT 2004 Advanstar Communications, Inc.

COPYRIGHT 2004 Gale Group

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN

156
2006-03-27
375

2020

Bogotá, D.C., Marzo 29 de 2006

Abogado

GERMÁN CASTILLO GRAU

REFERENCIA:	Radicación No.	00 028 932
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	00

TÍTULO "Nuevos compuestos antidiabéticos"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el nuevo capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 - 16 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 119 - 122 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12, se refieren a un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

Las reivindicaciones 9 y 14 - 18 mencionan un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza por la disolución del compuesto en acetona a elevada temperatura ó siembra en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, de cristales del polimorfo y posterior enfriamiento de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.

La reivindicación 10 se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.

La reivindicación 13 se refiere al uso del polimorfo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 23 K 31/12 // 31/425 // 31/44; C 07 D 417/12; A 61 P 3/10.

También se reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente de Gran Bretaña 9909473.2 de abril 23 de 1999 y 9912196.4 de mayo 25 de 1999, con respecto a las cuales la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante en el folio 146 que el ser polimorfo no es algo inherente a un compuesto, porque si así fuese, "cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único polimórfico".

Se aclara al solicitante que el polimorfismo sí es inherente al compuesto porque un técnico no puede formar un cristal de un compuesto que no tiene la capacidad de cristalizar en varias formas; y en cambio, es posible que haciendo sistemáticamente los cambios apropiados de polaridad (solventes), pH, velocidad de agitación, temperatura, encuentre las condiciones en las cuales se formen, de manera espontánea, los cristales que el compuesto es capaz de conformar. Y para esto se sigue una secuencia previamente establecida se busca el estado cristalino más estable. Justamente por esto, no es cierta la expresión según la cual "cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único polimórfico", porque cada compuesto, de acuerdo con el ordenamiento tridimensional de las moléculas tiene capacidad para formar uno ó mas estados cristalinos.

La secuencia de cristalización del compuesto en diversos tipos de solventes con diferentes rangos de polaridad, con los cuales se producen diversas formas cristalinas, no puede considerarse inventiva, porque esta es una serie de ensayos sistemáticos que se realiza normalmente para purificar y caracterizar el compuesto después de ser sintetizado.

2. Dice el solicitante en el folio 147 que aunque los polimorfos tengan la misma estructura y el mismo nombre, difieren su espectro y su patrón XRPD.

Se aclara al solicitante que justamente porque conservan la misma estructura y el mismo nombre, los polimorfos son las diversas formas externas de los cristales en que pueden conformarse las moléculas del compuesto. Y como ya se explicó, no hay nivel inventivo ni en el proceso de cristalización ni en los cristales obtenidos.

3. Reitera el solicitante que por el hecho de mencionar esta solicitud un polimorfo, es nuevo e inventivo y piensa que no es cierta la expresión según la cual “de este compuesto ya se conocía sus existencia”.

Se reitera al solicitante que no es nuevo y no es inventivo, por las razones ya expuestas. Efectivamente “de este compuesto ya se conocía su existencia” porque D1, D2 y D3 mencionaban formas cristalinas de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y su proceso de obtención (ver folios 79 – 100); así que no es nuevo.

No es inventivo porque:

- (a) el compuesto de esta solicitud ya era conocido en las anterioridades, de la misma manera que el hecho de recrystalizarlo en un solvente orgánico, así que para una persona conocedora de la materia era evidente el crystalizarlo de manera similar, teniendo en cuenta lo enseñado por las anterioridades;
- (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona ni a las composiciones, según esta solicitud, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque es el mismo compuesto, así que es obvio para una persona versada en la materia; porque el compuesto presenta las mismas propiedades anti diabéticas y no presenta propiedades sorprendentes ó inesperadas que resuelvan algún problema en la técnica, cuando se compara con el compuesto del estado del arte. Puesto que no se observa una ventaja comparativa sorprendente con respecto al compuesto enseñado en la anterioridad, es claro que no hay nivel inventivo.
- (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de proporcionar un producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitas se resuelve con un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Este polimorfo no constituye un aporte a la técnica porque lo normal durante el desarrollo de un medicamento es realizar una secuencia de cristalizaciones del compuesto, en las que se varía el solvente de cristalización y luego, de entre los cristales obtenidos, se lleva a escala industrial aquel que es más puro y más estable. Así que el polimorfo mencionado es obvio y evidente para una persona versada en la materia;
- (d) el resultado obtenido: cristal de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona no es inesperado;
- (e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con el cristal de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, el proceso, ni las composiciones propuestas.

De manera que las reivindicaciones 1 -18 no tienen **nivel inventivo**.

4. Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 - 18, folios 119 - 122.

Bogotá, D. C., Marzo 27 de 2006

CONCEPTO TÉCNICO 544	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
----------------------------	---------------------------------------	---------------------------------

AVISO DE NOTIFICACION

CORREO CERTIFICADO

159

Radicación :	0-28932- -11-0	Fecha:	2006-05-02 08:23:34
Trámite :	2 PATENTES		
Evento :	1 REGDEPOSITO		
Actuación :	432 COMUNICACTOADM		
Destinatario :	GERMAN CASTILLO GRAU Folios 1		

Señor (a) (es)
GERMAN CASTILLO GRAU
CRA 13 # 37-43 PISO 12
BOGOTA D.C.

REF.RESOLUCION :11060

FECHA : 28/04/2006
Expediente : 0-28932
Trámite : 2 PATENTES DE INVENCION
Evento : 1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comendidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:30 a.m. a 5:00 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información. Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad, desde el día hábil siguiente al que se desfije el edicto.

La consulta del listado notificación y del acto administrativo puede ser realizada desde un computador con acceso a Internet, en la página web www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señora Jefe
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Código 02-01-389
Expediente No. 00-28.932
Solicitud de Patente
SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

En relación con el Expediente de la referencia por medio del presente escrito me permito manifestarle que me doy por notificado **POR CONDUCTA CONCLUYENTE** de la Resolución No. 11060 de Abril 28 de 2006.

En consecuencia, le agradeceré ordenar a quien corresponda hacerme entrega de una copia auténtica de la misma para así interponer los recurso del caso.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
C.C. No. 17.017.671 de Bogotá
T.P. No. 2.978 del C.S.J.

DILIGENCIA DE AUTENTICACION

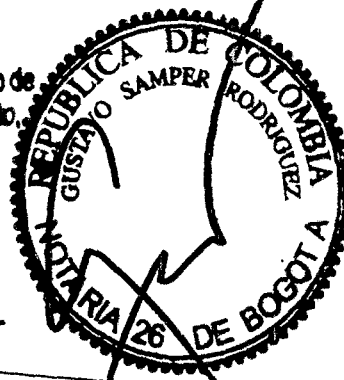
El suscrito GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ, Notario Veintiseis del círculo de Bogotá CERTIFICA que las firmas que autorizan el anterior documento,

corresponden a las registradas en la Notaria German

Castillo brav

según la confrontación que se ha hecho de ellas,

dado en Bogotá a 08 MAYO 2006



El anterior memorial fué presentado personalmente por

German Castillo brav

quien se identificó con la C. de C. No. 17017671

de Bogotá

Tarjeta Profesional No. 2928 CSJ

Bogotá, D.C. 08 MAYO 2006

El Notario Veintiseis

Gustavo Samper Rodríguez



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11060

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 10-28932

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en los artículos 4, numeral 24 del decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 25333 de 30 de septiembre del 2005, la Superintendencia de Industria y Comercio negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: 'NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABÉTICAS'.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 09 de noviembre de 2006 bajo el número 00028932-00000009, el doctor Germán Castillo Grau en su calidad de apoderado de la sociedad Smithkline Beecham PLC, interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se anule que la mencionada providencia y, en su lugar, se conceda el privilegio de patente solicitado.

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, en síntesis, de la siguiente manera:

Manifiesta el recurrente que 'El rechazo de esta solicitud se basa en un cierto número de asunciones hechas por el Examinador que de hecho son equivocadas. Por ejemplo, en la página (5), primer párrafo, el Examinador sostiene: 'Se aclara además, que el ser polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de que lo sea ahora en esta solicitud no lo hace nuevo'. Esto es incorrecto! si siendo un polimorfo era inherente, cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único polimórfico'. Es evidente que esto no es correcto y que es una contradicción en los hechos. En el caso de la sal de ácido maléico de 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridylamino)ethoxy)benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione, hay varias formas polimórficas diferentes. Polimorfismo no es predecible ni inherente.

El examinador también afirmó en la página 11, renglón cuatro (a continuación de la fórmula) que lo que fue obtenido 'no se obtuvo de forma pura, o que por alguna razón se tuvo otro compuesto diferentes después del proceso de síntesis'. Tal afirmación es incorrecta y sugiere que el Examinador no entiende polimorfismo o sus análisis. Como el término para presentar este recurso es extremadamente corto, habida cuenta además de la distancia, deseamos referir al examinador a la publicación de *Journal of the Pharmaceutical* publicada en Agosto del 2004 y que puede ser localizado en http://www.indarticulos.com/p/articles/mi_mOEEH/is_8_28/ai_n6361510#continue en la siguiente página web: http://www.indarticulos.com/p/articles/mi_mOEEH/is_8_28/ai_n6361510#continue en la cual claramente se observa que diferentes polimorfos del mismo compuesto



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11060

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-28932

tendrá diferentes espectrales y contornos XRPD. Por lo que se puede afirmar que aunque los polimorfos tengan la misma estructura y el mismo nombre, difieren su espectra y patrones XRPD.

"Polimorfismo es la existencia de diferentes clases de arreglos cristalinos del mismo compuesto químico. Como tal, es inevitable y de sentido común que los polimorfos del mismo compuesto químico tengan la misma estructura y el mismo nombre. La objeción formulada por el Examinador de que el polimorfo reivindicado carece de novedad y/o altura inventiva sobre el estado de la técnica porque el compuesto reivindicado tiene el mismo nombre que el arte conocido no tiene simplemente ningún sentido. El solicitante está reclamando un polimorfo específico que no está revelado en el estado de la técnica ni tampoco se sugiere su existencia en lo conocido.

"D1 no enseña el mismo compuesto como el que se reivindica actualmente. Por los datos físicos presentados, es claro que revela una forma polimórfica diferente. Lo mismo ocurre con los demás estados de la técnica citados.

"El Examinador está equivocado cuando afirma que 'de este compuesto ya se conocía su existencia'.

"El cliente no se encuentra en posición de suministrar otros comentarios adicionales ya que los argumentos de rechazo del Examinador parecen estar basados en malos entendidos de la química de polimorfos.

"Le ruego entonces se sirva autorizar la concesión de este privilegio."

CONCLUSIÓN: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Con relación a la novedad dispone el artículo 16 de la misma normativa comunitaria que: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso,



163

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11060

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-28932

de la prioridad reconocida.

"Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Por su parte, el artículo 18 de la Decisión 486 señala: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

EL CASO EN ESTUDIO

Examinado nuevamente el expediente al que se refiere el presente trámite administrativo se advierte que el objeto de la solicitud lo constituye: "Una forma polimórfica de sal del ácido maléico de 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridilo)amino)ethoxy]benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione,..." (ver folio 2).

El problema planteado con la solicitud en estudio consiste en la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitas. Para resolver este problema la solicitud en estudio propone un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridilo)amino)ethoxy]benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione.

Inicia sus argumentos el memorialista señalando que es incorrecto manifestar que "el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto", puesto que "si siendo un polimorfo era inherente, cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único 'polimórfico'. Es evidente que esto no es correcto y que es una contradicción en términos. En el caso de la sal de ácido maléico de 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridilo)amino)ethoxy]benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione, hay varias formas polimórficas diferentes. Polimorfismo no es predecible ni inherente".

Al respecto debe decirse que el polimorfismo sí es inherente al compuesto, porque un técnico en la materia no puede formar un cristal de un compuesto que no tiene la capacidad de cristalizar en varias formas y, por otro lado, es posible, haciendo únicamente los cambios apropiados de polaridad (solventes), pH, velocidad de rotación, temperatura, que encuentre las condiciones en las cuales se formen, de manera espontánea, los cristales que el compuesto es capaz de conformar. Para



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11060

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-28932

esto se sigue una secuencia previamente establecida, se busca el estado cristalino más estable. Justamente por esto, no es cierta la expresión según la cual "cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único polimórfico", porque cada compuesto, de acuerdo con el ordenamiento tridimensional de las moléculas, tiene capacidad para formar uno o más estados cristalinos.

La secuencia de cristalización del compuesto en diversos tipos de solventes con diferentes rangos de polaridad, con los cuales se producen diversas formas cristalinas, no puede considerarse inventiva, porque esta es una serie de ensayos sistemáticos que se realiza normalmente para purificar y caracterizar el compuesto después de ser sintetizado.

Señala el recurrente que "aunque los polimorfos tengan la misma estructura y el mismo nombre, difieren su espectro y su patrón XRPD".

Sobre este punto del recurso se aclara que justamente porque conservan la misma estructura y el mismo nombre, los polimorfos son las diversas formas externas de los cristales en que pueden conformarse las moléculas del compuesto. Y, como ya se indicó, no hay nivel inventivo ni en el proceso de cristalización ni en los cristales obtenidos, puesto que no se está frente a una actividad inventiva del hombre que implique un avance tecnológico o un salto cualitativo en relación con la técnica existente.

Insisto el solicitante en señalar que en este caso se pretende patente para "un polimorfo específico que no está revelado en el estado de la técnica ni tampoco se sugiere su existencia en lo conocido".

Al respecto se reitera que el objeto reivindicado no es nuevo y no es inventivo, por las razones ya expuestas. Efectivamente de este compuesto ya se conocía su existencia, puesto que los antecedentes D1, D2 y D3 previamente a la fecha de prioridad invocada mencionaban formas cristalinas de la sal del ácido maléico de la 5-[4-(2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi)bencil] Thiazolidin-2, 4-diona y su proceso de obtención (ver folios 79-100); en consecuencia, dicho objeto no cumple con el requisito de novedad.

No es inventivo porque:

(a) el compuesto de esta solicitud ya era conocido en las anterioridades, de la misma manera que el hecho de recrystalizarlo en un solvente orgánico, así que para una persona normalmente conocedora de la materia era evidente el crystalizarlo de manera similar, teniendo en cuenta lo enseñado por las anterioridades.

(b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que



165

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11060

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rac. 00-28932

conceda un efecto diferente o especial a la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi)bencil]Thiazolidin-2,4-diona, ni a las composiciones, según esta solicitud, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque es el mismo compuesto, así que es obvio para una persona versada en la materia; porque el compuesto presenta las mismas propiedades anti diabéticas y no presenta propiedades sorprendentes o inesperadas que resuelvan algún problema en la técnica, cuando se compara con el compuesto del estado del arte. Puesto que no se observa una ventaja comparativa sorprendente con respecto al compuesto enseñado en la anterioridad, es claro que no hay nivel inventivo.

(c) el problema plantado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitas se resuelve con un polimorfo de la sal del ácido maléico de la de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi)bencil] Thiazolidin-2, 4-diona. Este polimorfo no constituye un aporte a la técnica porque lo normal durante el desarrollo de un medicamento es realizar una secuencia de cristalizaciones del compuesto, en las que se varía el solvente de cristalización y luego, de entre los cristales obtenidos, se lleva a escala industrial aquel que es más puro y más estable. Así que el polimorfo mencionado es obvio y evidente para una persona normalmente versada en la materia;

(d) el resultado obtenido: cristal de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi)bencil] Thiazolidin-2, 4-diona no es inesperado;

(e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con el cristal de la sal del ácido maléico de la de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi)bencil] Thiazolidin-2, 4-diona, el proceso, ni las composiciones propuestas.

Como consecuencia de lo anterior, se puede establecer que la materia contenida en las reivindicaciones 1 a 18 no cumplen con el requisito del nivel inventivo.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad, específicamente con el de nivel inventivo, previstos para el otorgamiento de patente; por lo tanto, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 25369 de 30 de septiembre de 2005 por medio de la cual se negó una patente de invención.

166



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11060

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-28932

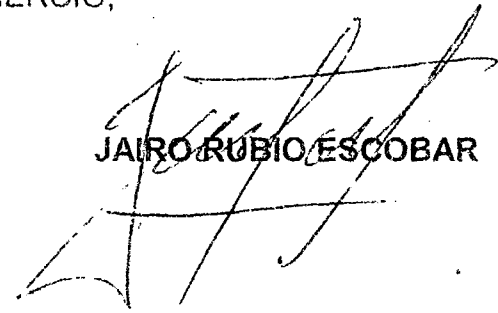
ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Germán Castillo Grau, en su calidad de apoderado de Smithkline Beecham PLC, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía alternativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los

28 ABR. 2005

El SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor
Germán Castillo Grau
Carrera 13 No 37 – 43, piso 12
Bogotá, D. C., Colombia

Honorables Magistrados
Sala de lo Contencioso Administrativo
Sección Primera
CONSEJO DE ESTADO
E.S.D.

167
constitución de demanda
Vence abril 12/07
Epistola 0000028932

Ref: Acción de nulidad y restablecimiento del derecho
contra unos actos de orden nacional expedidos por la
Superintendencia de Industria y Comercio.
Actor: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

GERMÁN CASTILLO GRAU, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado con cédula de ciudadanía número 17.017.671 de Bogotá y Tarjeta Profesional de Abogado número 2978 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderado de la sociedad SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra, según se desprende del poder que me ha sido otorgado, acude ante esa corporación para que, en ejercicio de la acción de Nulidad y Restablecimiento del derecho prevista en el artículo 85 del Código Contencioso Administrativo, previa citación y audiencia del señor Superintendente de Industria y Comercio y del señor Fiscal del Ministerio Público delegado ante esa Corporación, de se resuelva sobre lo siguiente:

I. PRETENSIONES

1. Que se declare nula la resolución número 25369 del 30 de Septiembre de 2005, en virtud de la cual el Superintendente de Industria y Comercio negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS, solicitada por la sociedad SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra.
2. Que igualmente, se declare nula la resolución número 11060 del 28 de Abril de 2006, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio y que resolvió el recurso de reposición interpuesto en contra de la resolución número 25369 del 30 de Septiembre de 2005, confirmándola en todas sus partes.

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

3. Consecuentemente y a título de restablecimiento del derecho en beneficio de la sociedad SMITHKLINE BEECHAM p.l.c., con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra, solicito que se hagan las siguientes declaraciones:
 - 3.1 Que se ordene al Superintendente de Industria y Comercio, conceder el privilegio de patente de Invención a la creación denominada: NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS.
 - 3.2 Que se comuniquen la sentencia a la Superintendencia de Industria y Comercio y se expida copia de la misma para su publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial, conforme a lo establecido en el Decreto Legislativo N° 209 de 1957.
 - 3.3 Que se ordene a la Superintendencia de Industria y Comercio dictar dentro de los treinta (30) días siguientes a la comunicación del fallo, la resolución correspondiente, en la cual se adopten las medidas necesarias para su cumplimiento, tal como se establece en el artículo 176 del Código Contencioso Administrativo.
4. Que se condene en costas a la entidad demandada.

Las pretensiones anteriores se fundamentan en los siguientes hechos:

II. HECHOS

1. El día 19 de Abril de 2000 actuando como representante legal y apoderado de la sociedad SMITHKLINE BEECHAM p.l.c., con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra, presenté ante la Superintendencia de Industria y Comercio, División de Nuevas Creaciones, una solicitud de patente de invención bajo el título NUEVO COMPUESTO FARMACEUTICO, reivindicando prioridad de las solicitudes inglesas N° 99090472.4 de Abril 23 de 1999 y 9912197.2 de Mayo 25 de 1999. A esta solicitud le correspondió la radicación número 000028932.
2. Realizado el primer examen de forma la División de Nuevas Creaciones requirió para que en un plazo de 30 días hábiles cumpliera con los requisitos jurídicos y técnicos, en particular que:

- 2.1. Se modificara el título de la invención, debido a que el título debe mencionar el tipo de químico que caracteriza a los nuevos fármacos inventados.
- 2.3. Incluir la descripción y/o en las reivindicaciones, la fórmula estructural del compuesto farmacéutico inventado.
- 2.4. Se adjuntara la figura 2 que hacía falta y el arte final de la figura característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12X12.
3. Mediante escrito radicado el 15 de Septiembre de 2000 estando dentro del termino de la prorroga solicitada, di respuesta al requerimiento en los siguientes términos:
- Se modificó el título de la invención a: NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS”.
4. El extracto de la solicitud de patente de invención NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS, fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 517 del 27 de Junio de 2002, página 230, sin que se presentaran observaciones por parte de terceros, por lo que la División procedió a realizar el estudio de fondo.
5. Mediante oficio N° 01293 del 19 de Mayo de 2005, notificado por fijación en lista de la misma fecha, la Jefe de la División de Nuevas Creaciones requirió para que, en el término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de la notificación, se hicieran valer los argumentos y aclaraciones respecto a la patentabilidad de la solicitud, por cuanto el examinador técnico de patentes consideró que los requisitos novedad y altura inventiva de la solicitud se encontraban afectados por las siguientes anterioridades:

No.	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que afecta
D1	EPO 306228	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo
D2	WO 9405659	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo
D3	WO 95210608	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo

D5	Libro (*)	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo
D6	Libro (**)	1 a 12 y 14	Novedad y Nivel inventivo

6. Estando dentro del termino de la prorroga solicitada, acompañando un nuevo capítulo reivindicatorio; y presente demás argumentos en defensa de esta solicitud de patente.
7. Mediante resolución número 25369 del 30 de Septiembre de 2005, notificada mediante memorial del 29 de Septiembre de 2005, el Superintendente de Industria y Comercio, resolvió negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS, y fundamentó su decisión de negativa en lo siguiente, lo cual transcribo en su parte pertinente:

“... Sobre los comentarios del solicitante expuestos en la respuesta a la notificación de fondo, basta realizar las siguientes precisiones:

Dice el solicitante en el folio 115 que D1 revela el compuesto de esta solicitud como base libre pero no menciona la sal adición de ácido maléico, por lo cual no afecta novedad.

Se aclara al solicitante que D1 enseña tanto la base libre como las sales de adición de ácido. Menciona, concretamente, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos en la reivindicación 1, en la reivindicación 12 y en el ej. 30, pues allí se nombra el compuesto 5-[4-[2-(N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. De manera que no afecta novedad. Pero, también es cierto que afecta el nivel inventivo, porque en conjunto con D2 Ó D3, sugiere la sal formada con el ácido maléico.

Dice el solicitante en el folio 115 que D1 no menciona la sal maléica de esta solicitud. Y, que el compuesto de D1 tiene punto de fusión, espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X diferentes de los del compuesto de esta solicitud.

En primer lugar, se aclara al solicitante que D1 enseñaba el mismo compuesto que se reivindica ahora que es: el compuesto 5-[4-[2-(N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y enseña además las sales farmacéuticamente

aceptables y sus solvatos (ver reivindicación 1 y 12). Además, se aclara al solicitante que si luego de obtener el compuesto este tiene un punto de fusión espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X diferentes de los ya conocidos para el compuesto de nombre: 22 sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona

Quiere decir que no se obtuvo de forma pura, o que por alguna razón se tuvo otro compuesto diferente después del proceso de síntesis, porque el punto de fusión, espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X son característicos y definidos para compuesto químicos, de tal manera que lo obtenido es otro COMPUESTO, EL CUAL TIENE OTRA ESTRUCTURA QUÍMICA Y OTRO NOMBRE, QUE DEBEN DEFINIRSE COM PRECISIOÓN PARA REIVINDICARLOS ASÍ. Ahora bien, si se encuentra algún pico en los espectros que sea diferente, este, como entiende cualquier persona conocedora de la materia, ya se sabe que es debido a las trazas del solvente de cristalización. Y todos los demás picos, que manifiestan la presencia de los grupos metil, piridil, amino, etoxi, bencil, tiazolidin, cetón, se mantienen iguales.

Dice el solicitante en el folio 115 que D3 no es relevante, porque no enseña el polimorfo de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que tal afirmación no es cierta, porque en el folio 95 y más concretamente en los folios 99 y 100 (reivindicación 8), se observa que se enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y especialmente la sal del ácido maléico.

Dice el solicitante en el folio 116 que D4 y D5 no afectan la novedad ni nivel inventivo de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que debido a que D4 enseña el fundamento del proceso de cristalización reivindicado, es decir que cuando la solución del compuesto se hace sobresaturada, el compuesto puede precipitar o cristalizar y que este proceso depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. Y cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. Y de la misma manera D5 enseña

que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir, que ayuda para poner tener una solución sobresaturada) a esta temperatura, separa al enfriarse, en forma de cristales; entonces las enseñanzas de cualquiera de estas dos anterioridades junto con lo dicho en D1,D2 ó D3, hace obvio y evidente el proceso reivindicado en esta solicitud."

8. Estando dentro del termino legal para hacerlo, interpose recurso de reposición contra la resolución número 1940 del 30 de Enero de 2004, en el que se expusieron los motivos por los cuales la patente de invención correspondiente a NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS sí constituye un paso más allá de lo existente, ya que la composición reivindicada no solamente es nueva, sino que también posee ALTURA INVENTIVA.
9. Mediante resolución número 11060 del 28 de Abril de 2006, notificada por memorial suscrito día 10 de Mayo de 2006; El Superintendente de Industrial y Comercio, desata el recurso de reposición en forma desfavorable, confirmando el acto recurrido en todas sus partes, y al considerar los motivos que tuvo para confirmar la resolución N° 25369 del 30 de Septiembre de 2005, expresó lo siguiente, lo cual transcribo en su parte pertinente:

"...Al respecto debe decirse que el polimorfismo si es inherente al compuesto, porque un técnico en la materia no puede formar un cristal de un compuesto que no tiene la capacidad de cristalizar en varias formas y, por otro lado, es posible, haciendo sistemáticamente los cambios apropiados de polaridad (solventes), pH, velocidad de agitación, temperatura, que encuentre las condiciones en las cuales se formen, de manera espontánea, los cristales que el compuesto es capaz de conformar. Para esto se sigue una secuencia previamente establecida, se busca el estado cristalino más estable. Justamente por esto, no es cierta la expresión según la cual "cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único polimórfico", porque cada compuesto, de acuerdo con el ordenamiento tridimensional del las moléculas, tiene capacidad para formar uno o más estados cristalinos.

La secuencia de cristalización del compuesto en diversos tipos de solventes con diferentes rangos de polaridad, con los cuales se producen diversas formas cristalinas, no puede considerarse inventiva, porque esta es una serie de ensayos sistemáticos que se realiza normalmente para purificar y caracterizar el compuesto después de ser sintetizado.

Señala el recurrente que "aunque los polimorfos tengan la misma estructura y el mismo nombre, difieren su espectro y su patrón XRPD".

Sobre este punto del recurso se aclara que justamente porque conservan la misma estructura y el mismo nombre, los polimorfos son las diversas formas externas de los cristales en que pueden conformarse las moléculas del compuesto. Y, como ya se indicó, no hay nivel inventivo ni en el proceso de cristalización ni en los cristales obtenidos, puesto que no se está frente a una actividad inventiva del hombre que implique un avance tecnológico o un salto cualitativo en relación con la técnica existente.

Insiste el solicitante en señalar que en este caso se pretende patente para "un polimorfo específico que no está revelado en el estado de la técnica ni tampoco se sugiere su existencia en lo conocido".

Al respecto se reitera que el objeto reivindicado no es nuevo y no es inventivo, por las razones ya expuestas. Efectivamente de este compuesto ya se conocía su existencia, puesto que los antecedentes D1, D2 y D3 previamente a la fecha de prioridad invocada mencionaban formas cristalinas de la sal del ácido maléico de la 5-{4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil] Thiazolidin-2,4-diona y su proceso de obtención (ver folios 79-100), en consecuencia, dicho objeto no cumple con el requisito de novedad."

10. Las decisiones acusadas perjudican la actividad comercial de mi cliente, toda vez que se ha visto privado de la protección que la ley otorga respecto a las nuevas creaciones, toda vez que la creación titulada: NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS no cuenta con la protección necesaria frente a las leyes colombianas, lo que pone en peligro la actividad industrial que desarrolla.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

1. NORMAS VIOLADAS

Con la expedición de los actos recurridos, se violaron las siguientes disposiciones legales: artículos 14, 16, 18 y 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

2. CONCEPTO DE LA VIOLACIÓN

2.1. VIOLACIÓN DIRECTA DE LA LEY POR ERROR EN LA INTERPRETACIÓN DEL ARTÍCULO 18 DE LA DECISIÓN 486 DE LA COMISIÓN DE LA COMUNIDAD ANDINA DE NACIONES.

Establece el artículo 18:

" se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

Los actos administrativos acusados violan el artículo 18 y de la DECISIÓN 486 DE LA COMISIÓN DE LA COMUNIDAD ANDINA DE NACIONES, por las siguientes razones:

Consideramos que en este asunto de patente se equivocó la Superintendencia de Industria y Comercio al señalar que, " el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definirla ahora no es nuevo".

La apreciación anterior ^{al cpto picglizom / 5-4 - - -} es incorrecta, debido a que si siendo un polimorfo era inherente, cualquier compuesto podría existir alguna vez en un estado único "polimórfico". Es evidente que esto no es correcto y que es una contradicción en términos. En el caso de la sal de ácido maleico de 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridilo)amino)ethoxy]benzyl] Thiazolidina-2, 4-dione, hay varias formas polimórficas diferentes. Polimorfismo no es predecible no inherente.

f 130

De otro lado, señaló la Superintendencia de Industria y Comercio que, lo que fue obtenido "no se obtuvo de forma pura, o que por alguna razón se tuvo otro compuesto diferente después del proceso de síntesis"

Tal afirmación es incorrecta y sugiere que el Examinador en definitiva no entiende polimorfismo o su análisis. Solicitamos a la Corporación tener en cuenta la publicación de Tecnología Farmacéutica publicada en Agosto del 2004 y que fue citado en el recurso de reposición. En este artículo se observa claramente, que diferentes polimorfos del mismo compuesto tendrán diferentes espectral y contornos XRPD. Por lo que se puede afirmar que aunque los polimorfos tengan la misma estructura y el mismo nombre, difieren su spectra y patronos XRPD. EHN
es = of?

Poliformismo es la existencia de diferentes clases de arreglos cristalinos del mismo compuesto químico. Como tal, es inevitable y de sentido común que los polimorfos del mismo compuesto químico tengan la misma estructura y el mismo nombre. La afirmación formulada por el Examinador de que el polimorfo reivindicado carece de novedad y/o altura inventiva sobre el estado de la técnica porque el compuesto reivindicado tiene el mismo nombre que el arte conocido no tiene simplemente ningún sentido. El solicitante está reclamando un polimorfo específico que no está revelado en el estado de la técnica ni tampoco se sugiere su existencia en lo conocido. J5.

D1 no enseña el mismo compuesto como el que se reivindica actualmente. Por los datos físicos presentados, es claro que revela una forma polimórfica diferente. Lo mismo ocurre con los demás estados de la técnica citados.

El Examinador está equivocado cuando afirma que "de este compuesto ya se conocía su existencia".

La actora no se encuentra en posición de suministrar otros comentarios adicionales ya que los argumentos de negación del Examinador parecen estar basados en malos entendidos de la química de polimorfos. enfes' ps.

Como conclusión de este cargo, dejo demostrado que *La nueva creación correspondiente a NUEVAS COMPOSICIONES*

180 176

ANTIDIABETICAS", es novedosa y por lo tanto cumple con los requisitos exigidos a las nuevas creaciones.

2.2 VIOLACIÓN DIRECTA DE LA LEY POR FALSA INTERPRETACIÓN DE LOS ARTÍCULOS 16 y 19 DE LA DECISIÓN 486 DE LA COMISIÓN DE LA COMUNIDAD ANDINA DE NACIONES .

Establece el artículo 16 de la Decisión que: " Una invención se considerará nueva cuando no está comprendido en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, por una utilización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

Y el artículo 19 establece que " Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios"

Los actos administrativos acusados violan los artículos 14, 16 y 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina De Naciones, por las siguientes razones:

La nueva creación correspondiente a NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS es novedosa, tiene nivel inventivo y es susceptible de aplicación industrial y por lo tanto debe otorgársele la protección establecida en la ley para las patentes.

estando en
novedad

Una invención tiene altura inventiva si no resulta obvia para una persona versada en la materia, y si no se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

Con el fin de respaldar la NOVEDAD del polimorfo de la reivindicación 1. en mi escrito de la respuesta al concepto técnico presenté un documento, que debe ser considerado al resolver esta nulidad, y que contenía un trazado de la calorimetría de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés) del Polimorfo novedoso. El trazado a todas luces muestra que la fusión se inicia a los 125,2°C. Los datos que aparecen en WO 94/05659 (D2) revelan puntos de fusión en 119-119,5°C y 120-121°C para el Compuesto I de D2 lo

que el Polimorfo reivindicado es claramente diferente del Compuesto I de D2 y, por ende, es novedoso.

La sal polimórfica del ácido maleico específica y novedosa de la presente invención no se revela en EP 0 306 228 (D1) y la tiazolidinediona de D1 tiene un punto de fusión de 153-5°C, lo cual la diferencia con claridad del polimorfo novedoso de la presente invención. Además, la RMN infrarroja de estado sólido y los espectros de Raman y el patrón de difracción del polvo a los rayos X del polimorfo de la presente invención arrojan valores claramente diferentes de los encontrados en el estado de la técnica.

De manera parecida, el antecedente citado WO 95/21608 (D3) tampoco tiene relevancia para el caso, ya que el Polimorfo novedoso de la presente invención no se revela, sugiere ni enseña en éste.

Reconocemos que las preparaciones que contiene diferentes sales de compuestos farmacéuticamente activos son de conocimiento común. No obstante, el estado de la técnica citado se refiere a formas polimórficas o sales de tiazolidinediona diferentes de las de la presente invención. El Examinador reconoce que "si el espectro del compuesto [conforme a la presente invención] fuese novedoso, entonces el compuesto mismo también lo sería". Los espectros sí muestran que el compuesto mismo es novedoso. Los datos de DSC también muestran que el compuesto de la Reivindicación 1 es novedoso con respecto al estado de la técnica.

Come se afirma en la página 1, líneas 12-15 de la solicitud original de patente PCT (WO 00/64893), el Polimorfo novedoso es especialmente apropiado para la preparación y el manejo a granel ya que es posible prepararlo mediante un proceso eficiente, económico y reproducible que es muy adecuado para la preparación en gran escala. Éste es un efecto inesperado con respecto al estado de la técnica, el cual no enseña ni sugiere dichos efectos.

Además los datos de DSC demuestran que el Polimorfo novedoso es más estable desde el punto de vista termodinámico que los compuestos revelados por el estado de una técnica. No podría haberse predicho a partir del estado de la técnica que un polimorfo novedoso con mayor estabilidad iba a poderse preparar y que dicho polimorfo sería especialmente idóneo para la preparación y manejo a granel.

AL respecto creo necesario tener en cuenta el criterio establecido por la Jurisprudencia y la Doctrina para determinar la novedad y altura inventiva de una nueva creación:

“ A objeto de verificar el cumplimiento del citado requisito será necesario analizar si, a juicio del experto, los conocimientos integrantes del estado de la técnica, anteriores a la fecha de la solicitud de patente, pueden conducir a la invención. Sin embargo, no podrá exigírsele que tenga en cuenta la totalidad de las solicitudes de patentes anteriores no publicadas, o que se publiquen con posterioridad a su examen. Por ello, a juicio de destacada doctrina, si bien dichas solicitudes se asimilan al estado de la técnica para enjuiciar la novedad, esta asimilación no debe llevarse a cabo para apreciar la actividad inventiva.¹ (El subrayado es mio)

En los mismos términos lo ha manifestado el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, así:

“Tal y como lo establece Gómez Segade (obra citada) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituyen ‘un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica’, actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica ... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo, si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el ‘estado de la técnica’, en el primero, se coteja la invención con las anterioridades existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales

¹ FERNÁNDEZ NOVOA, Carlos; GÓMEZ SEGADÉ, José Antonio: La modernización del Derecho Español de patentes, editorial Montecorvo S.A., Madrid, p. 87.

conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención”²

Como conclusión de este cargo, dejo demostrado que los actos administrativo acusados violan de manera directa la ley por falsa interpretación de los artículos 14,16 y 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

IV INTERPRETACIÓN PREJUDICIAL

Solicito que, en la oportunidad procesal correspondiente, se disponga la aplicación de lo previsto en la ley 17 de 1980, aprobatoria del Tratado de Creación del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, en cuyo artículo XXIX, se dispone que en aquellos procesos cuya sentencia no sea susceptible de recurso alguno en el derecho interno, y que deban aplicarse normas que integran el ordenamiento jurídico del Acuerdo de Cartagena, debe ordenarse su suspensión cuando el proceso se encuentre pendiente de dictar sentencia y solicitarse en todo caso interpretación prejudicial a dicho Tribunal de Justicia, en nuestro caso particular en lo referente a la precisión del contenido, alcance y aplicación de la Decisión 486 De la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, en cuanto al caso en estudio.

V. NATURALEZA DE LA ACCIÓN

Se ejercita la acción de Nulidad y restablecimiento del derecho prevista en el artículo 85 del Código Contencioso Administrativo.

VI. OPORTUNIDAD

La resolución número 11060 del 28 de Abril de 2006, que desató el recurso de reposición fue notificada mediante memorial suscrito el día 10 de Mayo de 2006; por lo tanto, de conformidad con lo señalado en el artículo 136 del Código Contenciosos Administrativo estoy en tiempo de formular la presente demanda.

² Proceso 12-IP-98

VII COPIAS DE LOS ACTOS ACUSADOS

Con la presente demanda se acompañan copias de los siguientes documentos:

1. resolución número 25369 del 30 de Septiembre de 2005, por medio de la cual el Superintendente de Industria y Comercio, negó la solicitud de patente de invención para NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS, solicitada por la sociedad SMITHKLINE BEECHAM p.l.c., con domicilio en Middlesex, Inglaterra.
2. Resolución número 11060 del 28 de Abril de 2006, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio, que resolvió el recurso de reposición interpuesto en contra de la resolución número 25369 del 30 de Septiembre de 2005, confirmándola en todas sus partes.

VIII PROCEDIMIENTO

Deberá seguirse el trámite ordinario señalado en los artículos 206 y siguientes del Código Contencioso Administrativo.

IX COMPETENCIA Y CUANTIA

El Honorable Consejo de Estado es competente para conocer el presente asunto en única instancia, por tratarse de demanda de nulidad y restablecimiento del derecho contra unos actos administrativos del orden nacional sin cuantía referente a casos relativos a la propiedad industrial, según lo dispone el artículo 128 numeral 7 del Código Contencioso administrativo, vistas las modificaciones introducidas por el artículo 36 de la ley 446 de 1998.

X PRUEBAS

Solicito que, vencido el término de fijación en lista, se decreten, practiquen y sean tenidas como tales, las siguientes:

Se solicita:

- Que se oficie la Superintendencia de Industria y Comercio para que, con destino al presente proceso, remita copia auténtica del expediente número 000028932 correspondiente a solicitud de patente de invención bajo el título NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS.
- PRUEBA PERICIAL.

Solicito que la Corporación proceda a designar dos peritos expertos en el campo de la química para que rindan un dictamen pericial en el que determinen lo siguiente:

1. Si de acuerdo a sus conocimientos científicos, para el 23 de Abril de 1999, fecha de radicación de la solicitud prioritaria, la invención NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS era novedosa, tenía altura inventiva y por lo tanto es susceptible de aplicación industrial.

XI ANEXOS

- El poder que me faculta para actuar.
- (4) Cuatro copias de la demanda con sus anexos, para surtir los respectivos traslados, y una copia simple para el archivo de la Corporación.

XII PARTES

- El demandante: la sociedad SMITHKLINE BEECHAM p.l.c. con domicilio en Brentford, Middlesex, Inglaterra; su apoderado, el suscrito, en virtud del poder que me ha sido otorgado.
- La demandada: La Nación - Ministerio de Desarrollo Económico - Superintendencia de Industria y Comercio, representada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, doctor, Jairo Rubio Escobar, o por quien haga sus veces.

- De la presente demanda deberá correrse traslado al señor fiscal del Ministerio Público delegado ante la Corporación.

XIII NOTIFICACIONES

El demandante: la sociedad SMITHKLINE BEECHAM p.l.c., con domicilio en Brentford, Midlesex, Inglaterra, a través de su apoderado, el suscrito, en virtud del poder que me ha sido otorgado, recibirá notificaciones en la secretaría de la Corporación o en mi oficina de abogados, ubicada en la carrera 13 N° 37 - 43 piso 12, en Bogotá, D.C.

La demandada: La Nación - Ministerio de Desarrollo Económico - Superintendencia de Industria y Comercio, representada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, doctor, Jairo Rubio Escobar, o por quien haga sus veces. Recibirá notificaciones en la carrera 13 N° 27- 00 piso 5°, en Bogotá, D.C.

Ruego a los honorables Consejeros reconocerme personería y darle al presente asunto el trámite de rigor.

Atentamente,

GERMÁN CASTILLO GRAU
C.C. 17.017.671 de Bogotá
T.P. 2978 del CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA AL CONSEJO DE ESTADO

REFERENCIA: EXPEDIENTE 00 028932

TÍTULO: "Nuevos compuestos antidiabéticos"

En atención al Consejo de Estado, se hacen las siguientes aclaraciones:

El objeto de la solicitud es:

Polimorfo de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona maleato.

El problema planteado es:

La necesidad de proporcionar un producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

Para resolver el problema técnico la solicitud en estudio proporciona:

El polimorfo de la tiazolidindiona maleato.

Anterioridades en las cuales se basa la evaluación de patentabilidad:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO 94 05659	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Mar 17, 1994
D3	WO 95 21608	Uso de sensibilizadores de insulina para tratar enfermedades renales	Ag. 17, 1995

Se evaluó la patentabilidad de la siguiente manera:

Se utilizó el enfoque Problema-Solución.

El enfoque Problema-Solución se basa en que la invención es la solución a un problema técnico.

1. El estado del arte más cercano, es decir el documento previo que revela las características del compuesto, es D2, que tiene las mismas propiedades físicas y biológicas:
 - a. **5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona**, sus sales, como sal **maleato**, solvatos, hidratos, composiciones farmacéuticas y proceso de obtención
 - b. sus ventajas técnicas son: activa contra diabetes y otras enfermedades, mayor solubilidad de las sales que de la base libre, estabilidad de sus soluciones acuosas y apropiada para preparación, manipulación y formulación a gran escala
2. Problema técnico planteado en la presente solicitud: la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitas. Este problema se había resuelto de la misma manera, previamente en D2. El polimorfo reivindicado tiene las mismas propiedades que D2: activo contra diabetes y otras

enfermedades, mayor solubilidad de las sales que de la base libre, estabilidad de sus soluciones acuosas y apropiado para preparación, manipulación y formulación a gran escala. Entonces, considerando el estado del arte y que el polimorfo reivindicado no presenta un efecto inesperado sobre la forma de D2, esta solución se considera obvia para una persona versada en la materia.

3. Además, puesto que también D3 divulgaba previamente la **5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona maleato y sus formas cristalinas como hidratos**, una persona versada en el arte motivada por tal sugerencia lograría los compuestos de esta solicitud. De manera que para tal persona sería obvio combinar estos documentos. Por lo cual no hay nivel inventivo.

Con respecto a las observaciones del Solicitante se aclara:

1. Dice el solicitante que el polimorfismo no es una propiedad inherente al compuesto, porque si fuese así "cualquier compuesto" podría existir alguna vez en un estado único polimórfico.

Se aclara que no nos referimos a "cualquier compuesto", sino al caso concreto de tiazolidindiona maleato. El cual, de acuerdo con la DSC, presenta (de forma inherente), la tendencia a formar polimorfos. Considerando la definición del Diccionario de la Lengua Española: inherente es "que por su naturaleza está de tal manera unido a algo que no se puede separar de ello"; se reitera que para tiazolidindiona maleato es inherente el polimorfismo, que es su capacidad para tomar diferentes formas cristalinas, como resultado de diferentes arreglos de sus moléculas en estado sólido.

2. Dice el solicitante que el espectro XRPD diferente pertenece a un polimorfo diferente, aunque tenga la misma estructura y el mismo nombre del compuesto previamente conocido.

En cuanto a los ángulos de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) se aclara que esta no es una técnica absoluta para caracterizar un cristal. Esta técnica, que se realiza sobre una pequeña muestra en polvo, presenta la formación de capas de moléculas que se colocan en una cierta orientación. También sirve para analizar el porcentaje de pureza del material : que puede contener varios tipos de cristales. Como el polvo puede contener varios tipos de cristales, cada vez que tome una muestra, la DRX puede resultar diferente. El cristal reivindicado no es patentable, no tan solo por este hecho, sino porque se trata del mismo compuesto previamente conocido y por lo tanto no se resuelve un problema técnico dado, y elegir el polimorfo de tiazolidindiona maleato es obvio para una persona versada en el arte, por lo cual no tiene nivel inventivo.

3. Dice el solicitante que las anterioridades no enseñan el mismo compuesto.

Se aclara que no es cierto. Para verificar, atentamente se remite al lector a los folios 79 – 100 donde se enseña previamente el mismo compuesto: la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus sales tales como maleato, solvatos, hidratos, composiciones farmacéuticas y proceso de obtención, además de sus ventajas técnicas, es decir: activa contra diabetes y otras enfermedades, mayor solubilidad de las sales que de la base libre, estabilidad de sus soluciones acuosas y apropiada para preparación, manipulación y formulación a gran escala.

4. Dice el solicitante que "los espectros sí muestran que el compuesto mismo es novedoso".

Se aclara que si el compuesto es novedoso, no se llamará 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Porque tal compuesto es previamente conocido en las anterioridades consultadas.

- 5. Dice el solicitante que el polimorfo reivindicado tiene como efecto inesperado respecto al estado de la técnica el ser apropiado para la preparación y el manejo a granel. Y que el estado de la técnica no enseña ni sugiere dichos efectos.

Se aclara que D2 (ver pág 1 en los folios 87 – 89) enseña previamente la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus sales, solvatos, hidratos, composiciones farmacéuticas y proceso de obtención, además de sus ventajas técnicas, es decir: activa contra diabetes y otras enfermedades, mayor solubilidad de las sales que de la base libre, estabilidad de sus soluciones acuosas y apropiada para preparación, manipulación y formulación a gran escala. De manera que el polimorfo reivindicado no resuelve un problema técnico y es obvio para una persona versada en el arte, por lo cual no tiene nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado.

CONCEPTO TECNICO 566	EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007
-------------------------	--



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-28.932 -

54. **TITULO** NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** SMITHKLINE BEECHAM PLC

DOMICILIO BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA

74. **APODERADO** GERMAN CASTILLO GRAU

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** _____

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO

N° Radicación	00 028 932	Fecha de presentación	19-04-2000
	GB 9909472.4		23-04-1999
N° Prioridad	GB 9912197.2	Fecha de Prioridad	25-05-1999

Palabras clave	Tiazolidindiona	Cristalización
----------------	-----------------	----------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
A 61 K 31/12 //	31/425 // 31/44	C 07 D 417/12	A 61 P 3/10

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	
Otros	

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPM	Epoline	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Reiv. Afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Reiv. Afectadas	Relevancia
EP 0 306 228	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
WO 94 05659	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
WO 95 210608	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Reiv. Afectadas	Relevancia
() GENNARO, Alfonso. "Remington Farmacia". Ed Panamericana. 19ª ed. Argentina, 1995.	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo
(**) HISCOX-HOPKINS. "Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales y Fórmulas Domésticas". Ediciones Gilli S. A. México, 1995.	1 a 12 y 14	Novedad y nivel inventivo

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	Mayo 5 de 2005
------------------	----------------