

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 07 de diciembre de 2009, con el N° 09-139912-00000-0000, por la sociedad Richter Gedeon Nyrt, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SALES NOVEDOSAS DE PIPERAZINA COMO ANTAGONISTAS D3/D2", que corresponde a la solicitud internacional PCT/HU2008/000044 del 13 de mayo de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 624 del 20 de enero de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15891, notificado por fijación en lista el 11 de septiembre de 2012, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 70 a 79 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-139912-00005-0000 del 05 de diciembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 8 (Fls. 123 y 124) que remplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*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.*"

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 8 contenidas en los folios 123 y 124, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en mejorar la pureza, la solubilidad en agua y facilitar el alistamiento, manipulación y fabricación a gran escala del compuesto *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina al encontrar formas estables.

Para solucionar este problema técnico la solicitud presenta las sales: monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato del compuesto *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y la forma cristalina de la sal clorhidrato, el procedimiento de preparación de las sales de forma general y las composiciones que las contienen (Fls. 123 y 124).

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 11 de mayo de 2007.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2005012266	"(Thio) carbamoyl-cyclohexane derivatives as D ₂ /D ₂ receptor antagonists"	10/Febrero/2005
D2	Journal of Pharmaceutical salts	Pharmaceutical Salts	Enero 1977
D3	Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana.	Cap. 20 Tomo I. Págs. 371 – 375 y Tomo II Págs. 2226 y 2241	1998
D4	Handbook of pharmaceutical analysis	Cap. 1. Form selection of pharmaceutical compounds. Pg. 13-20	2002

El documento D1¹ divulga derivados de ciclohexano que son ligandos selectivos de los receptores D₃ y que presentan la fórmula (I).

En el documento se divulga de forma específica el compuesto *trans*-4-{2-[4-(2,3-

¹ [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005012266A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050210&DB=EPODOC&locale=en_EP)

[CC=WO&NR=2005012266A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050210&DB=EPODOC&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005012266A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050210&DB=EPODOC&locale=en_EP)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina (compuesto 1 Pág. 19 línea 26) y la posibilidad de elaborar y seleccionar sales, hidratos y solvatos del compuesto, así como la posibilidad de recrystalizar la base libre en metanol (Pág. 20 línea 2). El documento divulga además el procedimiento de síntesis del intermediario *trans*-4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]etil}-ciclohexilamina y la forma de obtener su sal clorhidrato (Ej. 3 Pág. 19 líneas 15 a 23).

El documento D2 enseña que la obtención de sales farmacéuticas es una alternativa para mejorar las propiedades fisicoquímicas y reológicas de los principios activos. En particular, se acude a esta tecnología cuando se busca mejorar la solubilidad, higroscopicidad y fluidez de los agentes activos (Fls. 80 a 98).

El documento D3 señala que el estudio del polimorfismo es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico, en particular en la etapa de preformulación de los preparados farmacéuticos. El documento indica además que obtener una serie de formas cristalinas de un compuesto conocido permite alcanzar variaciones en propiedades como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras (Fls. 107 a 117).

El documento D4 enseña los factores que guían la selección de una sal e indica que los procedimientos de fabricación de sales son una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico, en particular, en la etapa de preformulación ya que con ellos se busca mejorar propiedades fisicoquímicas como solubilidad y parámetros farmacocinéticos como estabilidad y velocidad de disolución. (Fls. 99 a 106).

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la 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"*.

En el presente caso, las sales reclamadas no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que las reivindicaciones independientes 1 a 5 se refieren a: *"Las sales monoclóhidrato, dicloróhidrato, monobromóhidrato, maleato y metanosulfonato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina"* (Fl. 123).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones independientes 1 a 5, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica más cercano:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Monoclorhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato del compuesto <i>trans</i> -4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina (F. 123)	<i>trans</i> -1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-úrea sus sales, hidratos y solvatos (Pág. 4 y 12) (Pág. 20, líneas 15 y 16, Reivindicación 5 líneas 22 y 23)	Divulga que las sales monoclorhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato, son sales conocidas y ampliamente utilizadas en el ámbito farmacéutico.

Como se dijo anteriormente, los documentos D1 y D2 son considerados el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 a 5 porque:

El documento D1 divulga el compuesto *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-úrea de forma específica y de forma general enseña la posibilidad de que el compuesto forme sales como aquellas que se forman con los ácidos clorhídrico, maleico y metanosulfónico así como también su capacidad de formar hidratos y solvatos.

La diferencia entre la materia reclamada en la solicitud, definida en las reivindicaciones 1 a 5, y el documento D1 consiste en que se seleccionan los aniones monocloruro, dicloruro, monobromuro provenientes de ácidos inorgánicos y los ácidos maléico y metanosulfónico para obtener las sales de adición en su forma anhidra, hidratada o solvatada del compuesto *trans*-4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, mientras que en el documento D1 se mencionan de forma general para el mismo compuesto.

El efecto que logra el hecho de seleccionar los aniones monocloruro, dicloruro, monobromuro provenientes de ácidos inorgánicos y los ácidos maléico y metanosulfónico para obtener las sales de adición consiste en mejorar la pureza, la solubilidad en agua y facilitar el alistamiento, manipulación y fabricación a gran escala del compuesto para obtener formas farmacéuticas estables.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener formas alternativas del compuesto *trans*-4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, que permitan mejorar su pureza, solubilidad en agua, facilitar su alistamiento, manipulación y fabricación y al mismo tiempo su estabilidad?

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

Sin embargo es conocido a la luz de D2 que la formación de sales sirve para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los ingredientes activos tales como la solubilidad, fluidez, estabilidad, etc... y que dentro de las sales de uso común para la industria farmacéutica se encuentran las que se forman por los ácidos clorhídrico (mono y di), bromhídrico y maleico (Fl.81, tabla 1. Sales comerciales aprobadas por la FDA), y las que corresponden al ácido metanosulfónico, (Fl.81. Tabla 3).

Ahora bien, teniendo en cuenta que el documento D1 da a conocer de forma general la posibilidad de que el compuesto *trans*-4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina forme sales farmacéuticas con cualquier anión para de esta manera obtener formas hidratadas y solvatadas de tipo cristalino o amorfo y que el documento D2, divulga específicamente que la formación de sales sirve para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los ingredientes activos, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación de anticipar el problema técnico y solucionarlo mediante la obtención de sales alternativas del compuesto conocido, dadas las enseñanzas del estado de la técnica.

De esta manera se puede concluir que las sales reivindicaciones se derivan a partir del estado de la técnica y por lo tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo.

El procedimiento de preparación de las sales no tiene nivel inventivo teniendo en cuenta que la reivindicación 6 se refiere a: *"El procedimiento para preparar los compuestos de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizados porque la base trans-4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se disuelve o suspende en un disolvente o mezcla (...) y se adiciona un ácido o sal del mismo con una base más débil (...) y opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra y/o enfría, y (...) el producto obtenido se aísla mediante filtración"*. (Fl. 123)

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación independiente 6, y las reveladas en los documentos D1 y D4 que representan el estado de la técnica más cercano:

Tabla 2

Características esenciales	D1	D4
Procedimiento para preparar sales caracterizado por:	Procedimiento para preparar sales del intermediario (Ej. 3 Pág. 19 líneas 19 a 23)	Proceso general para formación de sales que comprende

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

Características esenciales	D1	D4
Disolver o suspender la base <i>trans</i> -4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en un disolvente o mezcla de disolventes (Fl. 123)	<i>trans</i> -4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina	Combinar la base libre del fármaco
Adicionar un ácido o sal de una base débil o una disolución de la sal	Saturar con ácido clorhídrico en fase gaseosa	Con un ácido que tiene el contraíón de elección en una relación molar específica y disolvente adecuado
Opcionalmente concentrar la mezcla y/o enfriar	Obtener un precipitado de la sal clorhidrato	Evaporar disolvente
Aislar mediante filtración	Filtrar	Aislar el producto (Fl. 106 Pág. 20, Cap. 1 literal c) numerales 1, 2 y 3)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano al procedimiento definido en la reivindicación 6 porque divulga un procedimiento para preparar sales del intermediario cercano *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina mediante la combinación de la base libre con un ácido, específicamente el ácido clorhídrico en fase gaseosa y obtener un precipitado que luego se filtra (Ej. 3 Pág. 19 líneas 19 a 23). El documento divulga de forma específica el compuesto *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea en el método de síntesis C (Pág. 20 líneas 15 a 27).

La diferencia entre la materia definida en la reivindicación 6 y lo divulgado por el documento D1 consiste en que el procedimiento para obtener la sal se aplica directamente a la base libre de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, mientras que en D1 se aplica sobre el intermediario cercano *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina.

El efecto técnico que causa la aplicación del procedimiento de obtención de sales a la base libre *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, consiste en mejorar su pureza y solubilidad para lograr formas farmacéuticas estables mediante la obtención de sales.

Por lo tanto, el problema técnico que pretende solucionar la solicitud se puede formular así: cómo aplicar procedimientos de elaboración de sales para obtener formas

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

alternativas del compuesto *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina más puras y estables.

Sin embargo, el documento D4 le indica a la persona versada en la materia la mejor manera de mejorar la pureza y estabilidad de un compuesto con fines farmacéuticos mediante la selección de un anión específico, la adición del ácido, el aislamiento y purificación del producto mediante filtración.

Así, la persona versada en la materia contaba con la suficiente sugerencia o motivación de anticipar el problema técnico relacionado con la aplicación de un procedimiento de neutralización-cristalización y recristalización para obtener sales de calidad farmacéutica de una base libre y solucionarlo de la manera como lo plantea la solicitud, es decir, mediante la adición de un ácido o una sal de una base más débil con el fin de obtener sales de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina puras y estables. Por lo anterior, se considera que el procedimiento reclamado es obvio y carece de nivel inventivo.

La reivindicación 8 consiste en la forma (I) cristalina anhidra de la sal formada entre la base libre de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y el ácido clorhídrico. La citada reivindicación no tiene nivel inventivo teniendo en cuenta que se caracteriza por: "(...) a) el espectro infrarrojo que comprende picos a 3321, 2931, aproximadamente 2914, 2466, 1652, 1526, 956, aproximadamente 784 y 715 $\text{cm}^{-1} \pm 4$; b) el espectro Raman comprende picos característicos a aproximadamente 3070, 2986, 2969, 2933, 2914, 2864, 2850, 1578, 1458, 1052 y 475 $\text{cm}^{-1} \pm 4$; c) el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 6,6; 7,3; 13,2; 14,2; 14,6; 16,9; 21,1; 22,4; 24,8; 26,5; 26,6° ± 2 grados 2 θ ".

Tabla 3

Características esenciales	D1	D3
Clorhidrato cristalino anhidro de forma (I) de <i>trans</i> -4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina	Base libre <i>trans</i> -1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-úrea y sus sales (Pág. 4 y 12) Clorhidrato cristalino de <i>trans</i> -4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (Ej. 3 Pág. 19 líneas 19 a 23)	Divulga que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier compuesto de ordenarse en un sistema cristalino y señala que las técnicas que para su caracterización se puede acudir al DRX
IR: 3321, 2931, 2914, 2466, 1652, 1526, 956, 784 y 715 $\text{cm}^{-1} \pm 4$	-	
Raman 3070, 2986, 2969, 2933, 2914, 2864, 2850, 1578, 1458, 1052 y 475	-	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

Características esenciales	D1	D3
cm-1±4		
DRX polvo 6,6; 7,3; 13,2; 14,2; 14,6; 16,9; 21,1; 22,4; 24,8; 26,5; 26,6±2 grados 2θ	-	

Para estudiar la patentabilidad del polimorfo se aplicó el método problema solución, de acuerdo con la metodología de Sofia Paphatoma², que indica que se deben agotar los siguientes pasos:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento del estado de la técnica más cercano a la reivindicación 8 es el documento D1 porque enseña de forma específica la base libre *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-úrea y de forma general sugiere la posibilidad de que el compuesto forme sales, hidratos y solvatos (Pág. 4 línea 11 y Pág. 12), e indica la posibilidad de que el compuesto se recristalice en el solvente MetOH (Pág. 20 líneas 1 a 3). Además, divulga el clorhidrato cristalino del intermediario cercano *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (Ej. 3, Pág. 19 líneas 15 a 23).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la solicitud con respecto al estado de la técnica más cercano:

La forma (I) cristalina anhidra de la sal clorhidrato de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina definida en la reivindicación 8 se diferencia de la divulgada en el documento D1 en que consiste en una selección específica de la sal clorhidrato en estado cristalino.

3. Determinación del efecto técnico relacionado con las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica más cercano:

El efecto técnico asociado a la diferencia consiste en lograr una forma cristalina pura y estable de la sal clorhidrato del compuesto conocido *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, con el fin de aumentar la solubilidad y la posibilidad de manipularla para fabricar formas farmacéuticas.

4. Planteamiento del problema técnico objetivo a solucionar con fundamento en el

² Patenting Polymorphs at the European Patent Office Dr. Sofia Papathoma Patent examiner in directorate 2.1.17 Pure & Applied Organic Chemistry Barcelona.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

estado de la técnica más cercano:

De esta manera, el problema técnico objetivo que se pretende solucionar consiste en cómo obtener formas cristalinas alternativas de la base libre *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para mejorar su solubilidad, estabilidad y posibilidad de manipulación.

5. Demostración de la solución al problema técnico objetivo:

Los datos del termograma obtenidos mediante la técnica de DSC y de TG para la sal cristalina anhidra de la forma (I) del clorhidrato de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, esquematizados en la figura 1 no permiten observar diferencias frente al comportamiento de la base libre en su estado cristalino. Con la aplicación de las técnicas se está determinando la existencia de un polimorfo que funde a 260,94°C que no contiene solvente residual ni agua retenida en la red cristalina, sin embargo, dicha técnica no puede ir más allá de establecer la existencia de un punto de inflexión en el termograma y no permite concluir con certeza que el polimorfo anhidro de forma (I) de la sal clorhidrato de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina es más puro, soluble o estable que los estados cristalinos conocidos de la base libre y tampoco da cuenta de su grado de solubilidad y facilidad para fabricar formas farmacéuticas.

6. Evaluación de si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo de la manera como se presenta en la solicitud.

Por lo anterior, este Despacho considera que la solución al problema técnico planteado por la solicitud es obvia porque el documento D1 divulga de forma general estados cristalinos de la base libre *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-úrea y sugiere la posibilidad de que el compuesto forme sales, hidratos y solvatos (Pág. 4 línea 11 y Pág. 12), e indica la posibilidad de que el compuesto se recristalice en el solvente MeOH (Pág. 20 líneas 1 a 3). Además, divulga en dicho documento se divulga específicamente el clorhidrato cristalino del intermediario cercano *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (Ej. 3, Pág. 19 líneas 15 a 23). Por su parte, el documento D3 enseña que la formación de sales y el polimorfismo es una estrategia que permite obtener compuestos farmacéuticos con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas diferentes en cuanto a su grado de solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad y en cuanto a su biodisponibilidad.

Además, el documento D3 enseña que habitualmente se investiga i) la cantidad de polimorfos que pueda tener una molécula (Fl. 110, Pág. 2226, Col. derecha, último Párr., Pág. 2227 Col. izquierda, primer Párr.), ii) su grado relativo de estabilidad (Fl.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

111, Pág. 2228, Col. derecha, último Párr.), iii) la estabilidad termodinámica de los polimorfos, iv) el estudio de la solubilidad (Fl. 112, Pág. 2231, Col. derecha, último Párr.), v) los métodos de preparación de las formas polimórficas (Fl. 111, Párr. 2229, Col. izquierda, penúltimo Párr.), vi) el efecto de la micronización o tableteo y la interacción con los componentes de la formulación, entre otros. Asimismo, se indica que existen procedimientos convencionales a los que acude el preformulador farmacéutico con el fin de preparar formas alternativas y adecuarlas a las formas farmacéuticas (Fl. 111, Pág. 2229, Col. izquierda).

Por lo tanto, para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica existía sugerencia o motivación razonable para diseñar formas cristalinas alternativas de las sales conocidas de la base libre de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina con diferencias en su grado de hidratación, debido a que el documento D1 sugiere la manera de obtener sales para compuestos intermediarios estructuralmente similares (Ej. 3, Pág. 19 líneas 15 a 23) y el documento D3 sugiere la mejor forma de mejorar la solubilidad de un compuesto conocido mediante el diseño de sales farmacéuticas, además indica la manera de caracterizarlas a través de las técnicas de cristalografía como DRX en polvo. Por lo anterior, es posible concluir con certeza que la obtención de la forma (I) cristalina anhidra no envuelve actividad inventiva porque se deriva de forma obvia y evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica y tampoco representa un avance tecnológico porque no hay evidencia de un efecto inesperado asociado a la determinación de formas cristalinas alternativas de las sales conocidas de la base libre *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.

De esta manera, la persona del oficio se encontraba en capacidad de anticipar el problema técnico y resolverlo de la manera como se presenta en la solicitud por lo que se puede concluir que la reivindicación 8 no cumple con el requisito de nivel inventivo.

La solicitante manifiesta que una vez realizadas las correcciones y limitaciones sugeridas por el Despacho, ninguno de los documentos del arte previo afecta el nivel inventivo por cuanto no es posible derivar la invención a partir de las enseñanzas de los documentos D1 a D4. Al respecto es pertinente señalar que la solicitud define cinco sales farmacéuticas del compuesto conocido *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-úrea, que fueron anticipadas de forma general por el documento D1, así como el procedimiento para su obtención (documentos D1 y D4) y la forma (I) cristalina anhidra del clorhidrato de la base libre (documentos D1 y D3).

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5005

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139912

RESUELVE:

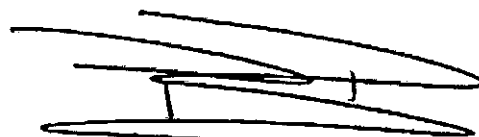
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "SALES NOVEDOSAS DE PIPERAZINA COMO ANTAGONISTAS D3/D2".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad RICHTER GEDEON NYRT, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 1

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
office.bogota@bakernet.com
Bogotá D.C.

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓