

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el numeral 34 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 48001 del 14 de agosto de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada “HIDROCLORURO DE N-((1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-COLORO-4-(4-COLORO-1-METIL-1H – PIRAZOL -5-IL-2 TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia reivindicada no cumplió con el requisito de nivel inventivo puesto que ya se encontraba sugerida por el arte previo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 27 de septiembre de 2013, con el número 11-095157-00012-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad GLAXOSMITHKLINE LLC, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

El recurrente manifiesta, en primer lugar, que *“con el ánimo de facilitar la concesión de la presente solicitud, me permito presentar un capítulo reivindicatorio modificado que reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado el 11 de noviembre de 2011”*, además afirma que la única modificación realizada en el nuevo capítulo reivindicatorio, es que se especifica la forma cristalina de la invención por el proceso particular mediante el cual esta se produce y que las restantes reivindicaciones permanecen sin modificaciones.

Afirma que *“la nueva reivindicación 1 resulta novedosa e inventiva a la luz de los documentos citados como arte previo, pues D1 enseña un proceso para producir N-{ (1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida donde se mezclan 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2Hisoindol- 2-il)-1-[(3- fluorofenil) metil etil]-2-tiofenocarboxamida e hidrazina en tetrahidrofurano (TUF) y metanol... El producto fue tratado con HCl 4M en dioxano..., el proceso divulgado en D1 es diferente del proceso definido en la presente solicitud, el cual se produce mediante la mezcla de N-{(15)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2 tiofenocarboxamida con metilbutil éter, seguida de la adición de HCl a la mezcla y agitar a temperatura ambiente, luego se permite que la mezcla regrese a la temperatura ambiente, y se aísla y seca el compuesto preparado”*.

Adicionalmente, sostiene que el documento D1 *“no suministra ninguna enseñanza que llevara a una persona versada en la materia a predecir que el proceso definido*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

en la reivindicación 1 permitiría producir un cristal de clorhidrato de N - {(1S) – 2 – AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2 TIOFENOCARBOXAMIDA y que dicho cristal presentaría una menor higroscopicidad y estabilidad mejorada...es entonces incuestionable que la forma cristalina de la presente invención, específicamente obtenida por la mezcla de N- {(1S)-2-amino-1- [(3-fluorofenil)metil] etil }-5- cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida con metil-butil éter y luego la adición de HCl, es novedosa frente a D1, pues sin duda alguna, las diferencias entre los procesos de obtención originan; diferentes productos. De nuevo, nada en D1 menciona, enseña o sugiere un método para la producción de una forma cristalina de clorhidrato de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-; 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida como la proporcionada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud, por lo que ésta resulta novedosa.”

Asegura el recurrente que una persona versada en la materia, “aun conociendo la información de D1 y D2, que indicaba de manera general que se pueden formar cristales de un compuesto a partir de la recrystalización en un solvente o en una mezcla de solventes, no habría tenido motivación específica alguna para plantear un método donde se mezcla de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida precisamente con metil-butil éter y no con otro de la inmensa lista de solventes que se conocen en el estado de la técnica, y luego, la adición de HCl a temperatura ambiente para obtener cristales con los efectos sorprendentes de la presente invención, como un nivel de higroscopicidad menor que 1 % en peso, el cual es muy inferior al reportado para la forma amorfa, la cual exhibe más del 18% en peso de humedad, lo cual indica un alto nivel de higroscopicidad”.

El recurrente pregunta a este Despacho “¿cómo a partir del arte previo, una persona medianamente versada en la materia, podría proponer el proceso de la Reivindicación 1 para obtener el cristal de la invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional alguna? Considerando los argumentos expuestos y retomando el método problema-solución que aplica la SIC para analizar el nivel inventivo de una invención, el problema que se intenta resolver no es ¿cómo modificar la sal conocida en el documento D1 para lograr un compuesto alternativo?, como plantea la examinadora. El problema técnico que se desea superar es ¿cómo proporcionar una sal clorhidrato de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4- (4-cloro-1-metil-1H-pirazol- 5-il)-2-tiofenocarboxamida con mayor estabilidad y por ende, más fácil de formular?”.

El recurrente indica que “En relación con los argumentos del examinador para negar la presente solicitud; por supuesta falta de nivel inventivo, me permito hacer énfasis en que, contrario a lo afirmado, el análisis realizado por ese Despacho se basa en argumentos subjetivos, imprecisos e incorrectos; que denotan una predisposición a la negación de las invenciones relativas a los polimorfos, como lo demuestro a continuación:

La SIC reconoce que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 es que D1 no revela las formas cristalinas, mientras

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

la diferencia con el documento D2 consiste en que ésta última no menciona la sal clorhidrato del compuesto N-{(1S)-2-amino-1-[(3- fluorofenil)metil]etil }-5- cloro -4-(4-cloro-1- metil -1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida. A pesar de dichas diferencias, la SIC insiste en afirmar que el clorhidrato del compuesto N-{(1-S)-2- amino-1-[(3-fluorofenil)metil metil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazof-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina es obvio. Sin embargo, la aplicación de tal aproximación no ha sido correcta, pues incluye dentro del estado de la técnica el documento D2 que simplemente se refiere a generalidades sobre la materia sólida, pero no aporta ninguna enseñanza particular que conduzca inequívocamente a predecir que era posible obtener un cristal de clorhidrato de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol- 5-il)-2-tiofenocarboxamida, sin necesidad de acudir a experimentación adicional, ni incluye enseñanza alguna que permitiera establecer que la mejor manera de obtener un cristal de dicho compuesto era a partir del proceso que se precisa en la nueva Reivindicación 1.”

Así las cosas, concluye, “la pregunta a contestar porqué una persona versada en la materia tomaría el documento D2 que no menciona la sal de clorhidrato del compuesto N-{(1-S)-2- amino-1-[(3- fluorofenil)metil metil]-5- cloro -4-(4- cloro -1-metil -1H-pirazof-5-il)-2- tiofenocarboxamida y es un texto de información general, cuyo único aporte es divulgar ‘algunos conceptos y consideraciones sobre sólidos farmacéuticos, entre ellos, los polimorfos’, para predecir que era posible producir cristales de un compuesto que D2 no menciona?”

La respuesta sólo puede ser una, la Examinadora está realizando un análisis retrospectivo que se beneficia del conocimiento mismo de la invención... Siguiendo con el análisis de los argumentos contenidos en la resolución aquí recurrida, se encuentra que la Examinadora en su aproximación del Método ‘problema solución’ afirma: ‘No se observa algún efecto técnico debido a la diferencia puesto que, de la lectura de la solicitud, no se evidencian datos que demuestren una mayor estabilidad de la sal cristalina que se reclama en la presente solicitud frente a la sal del arte anterior (mi énfasis)...Ejemplo 6, muestra los resultados de la higroscopicidad de la Forma cristalina aquí reclamada en comparación con la forma amorfa de D1... se demuestra que el compuesto cristalino de la presente invención tiene un bajo nivel de higroscopicidad, menor que 1% en peso, comparado con la forma amorfa la cual exhibe más del 18% en peso de humedad, lo cual indica un alto nivel de higroscopicidad (mi énfasis)... Es más, ¿considerando la existencia de los datos del Ejemplo 6, se puede asegurar que, contrario a lo concluido de manera subjetiva por la Examinadora, la solicitud contiene datos que demuestran una mayor estabilidad de la sal cristalina que se reclama en la presente solicitud frente a la sal del arte anterior”.

A continuación manifiesta que “al parecer la Examinadora considera que es obvio para una persona versada en la materia que una forma cristalina sea más estable que la forma amorfa pues parte del principio que ‘la persona del oficio normalmente versada en la materia está familiarizada con las técnicas de cristalización y métodos de rutina para el screening de polimorfismo por cristalización utilizando un rango de diferentes solventes bajo diferentes condiciones (D2, pág. 946, Col. derecha, último párrafo) y es conocido que las formas amorfas son menos estables que las formas

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

cristalinas (D2, pág. 952, Col. derecha, líneas 10 a 16). Así que la forma cristalina descrita como solución al problema técnico planteado en la presente solicitud resulta obvia. Aun cuando la información reportada en D2 indique que una persona versada en la materia conoce las técnicas de cristalización y los métodos de rutina para el screening de polimorfismo por cristalización utilizando un rango de diferentes solventes bajo diferentes condiciones, dicha información no era suficiente para optar por obtener el compuesto de la invención en presencia de metil-butil éter y luego adicionar HCl. Asegurar que la información de D2 era suficiente para saber cuáles solventes, entre todos los posibles solventes existentes y disponibles en el estado de la técnica, que permitirían tener una forma cristalina más estable y menos higroscópica, no solo es incorrecto, sino que la utilización de D2 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de un compuesto y procedimiento tan específico como el objeto de la presente solicitud, resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haría obvia toda invención...”

El recurrente argumenta que “al evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada, se encuentra que nada en D1 o en D2 permite determinar o deducir que entre la inmensa cantidad de solventes reportados en el estado de la técnica, justo la mezcla con metil-butil éter y luego, la adición de HCl a temperatura ambiente sería la clave para obtener un cristal no existente en el estado de la técnica, que presentara una mayor estabilidad y, fuera menos higroscópico que la forma amorfa del mismo compuesto. En este orden de ideas, no hay razón para afirmar que el objeto de las nuevas reivindicaciones no sea inventivo... La verificación del contenido de D1 ha permitido establecer que, contrario a la afirmación de la Examinadora, en dicho documento no se plantea la posibilidad de obtener formas cristalinas del clorhidrato de N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida. Las enseñanzas de D1 relacionadas con el compuesto de interés en la presente invención se limitan a obtener la forma amorfa de la sal clorhidrato de la presente invención al mezclar la sal clorhidrato de N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida a partir de la mezcla con HCl 4M en dioxano”.

Pide la recurrente indicar “el aparte de D1 en el cual señala que es posible obtener formas cristalinas del compuesto de la invención, y que se establezca la secuencia de pensamientos lógicos o las indicaciones de D1 y D2 que llevarían a una persona versada en la materia a no utilizar dioxano, sino a mezclar el compuesto con metil-butil éter y añadir el HCl luego de producir la mezcla con metil butil éter, y a esperar que bajo esas condiciones se genere una forma cristalina del compuesto, cuya higroscopia sea mucho menor de la reportada para el compuesto amorfo”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

Considera necesario precisar que *“el objetivo de la solicitud no es analizar un compuesto conocido mediante difracción de rayos X...Por consiguiente, la discusión sobre el cumplimiento o no del requisito de nivel inventivo no puede basarse en la aplicación del análisis de difracción de rayos X, sino en la obviedad o no de la forma cristalina desarrollada por el solicitante y reclamada en la reivindicación 1 de la presente solicitud...Así las cosas se puede afirmar que si el reordenamiento indeseable ocurrió con una forma de la sal, podría esperarse que sucediera con otras o todas las demás formas. Por lo tanto, para una persona medianamente versada en la materia no es posible predecir si podría ser encontrada una sal cristalina estable, que no se sometiera a la transamidación y fuera adecuada para el desarrollo de fármacos. En el ANEXO 1 se observan los datos comparativos entre la estabilidad de la sal cristalina de clorhidrato y la sal de fumarato en metanol, encontrándose que la sal cristalina de clorhidrato fue notablemente estable comparada con la sal de fumarato que presentó inestabilidad. De manera similar, en el ANEXO 2 también se observan los datos comparativos de estabilidad, pero esta vez se consideró también el comportamiento de la base libre, encontrándose que, la sal cristalina de clorhidrato es estable comparada con la sal de fumarato y la base libre, las cuales presentaron inestabilidad”*.

Adicionalmente considera que *“el argumento del solicitante basado en el hecho que en D1 se divulgan más de doscientos (200) compuestos, entre los cuales se encuentra el Ejemplo 96, el cual corresponde a una forma amorfa del compuesto aquí reclamado. La SIC no explica por qué razón una persona que no hubiese conocido el contenido de la presente invención, como era; el caso del solicitante antes de obtener la forma cristalina reivindicada, se habría visto motivada a producir una forma cristalina a partir de la forma amorfa de uno de los 200 compuestos mencionados en D1”*.

El recurrente respecto del art. 35, afirma que *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones y con base en las pruebas e informes disponibles...es claro que el Despacho no motivó de manera suficiente la negación impuesta a la presente solicitud de patente... Así, la decisión tomada por el Despacho no está debidamente motivada, vulnerando el derecho al debido proceso de mi representada...Considerando las imprecisiones señaladas a lo largo del presente Recurso de Reposición, es claro que las conclusiones a las que llega la SIC son erradas y carecen de sustento técnico; a la luz de la divulgación contenida en D1 y/o D2, pues ellas están soportadas en premisas equivocadas y a especulaciones que no han sido probadas, pues ninguna enseñanza de D1 o D2 promueve la producción de un cristal del compuesto de forma amorfa divulgado en D1 y menos aún, permiten predecir el proceso que daría origen a dichos cristales ni los efectos sorprendentes e inesperados logrados con los compuestos de la presente solicitud.”*

Finaliza señalando que *“la SIC malinterpreta las enseñanzas del arte previo, como se demostró en el numeral 3,1, pero además, pasa por alto las evidencias que comprueban el efecto técnico inesperado que se logra con el compuestos cristalino de la presente solicitud y realiza un análisis en retrospectiva una vez conoce la*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

invención aquí reclamada, sin ubicarse en el tiempo y el momento en que la presente invención fue desarrollada”.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En relación con el nuevo capítulo reivindicatorio esta Oficina aclara que la característica del compuesto: forma cristalina del compuesto clorhidrato N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, reivindicado en la reivindicación 1, es su estructura química, de manera que los pasos del proceso de obtención no son características del compuesto reivindicado.

Respecto de que la forma cristalina reclamada resulta novedosa e inventiva a la luz de los documentos citados como arte previo, pues D1 enseña un proceso para producir N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, el cual es diferente del proceso definido en la presente solicitud, esta Oficina reitera que el compuesto que se reivindica está caracterizado por su estructura química y no por su proceso de obtención, adicionalmente, se reconoce que el compuesto es nuevo frente a D1 porque este no mencionaba el clorhidrato N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina, con el patrón de difracción de rayos X mediante el cual se caracteriza.

Con relación a que D1 no suministra ninguna enseñanza que llevara a una persona versada en la materia a predecir que el proceso definido en la reivindicación 1, se reitera que lo que se reivindica es el compuesto clorhidrato N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina, identificado con el patrón de difracción de las reivindicaciones 4 a 6 y no el proceso de obtención de dicho compuesto.

Por otro lado, de acuerdo al argumento según el cual aun conociendo la información de D1 y D2, que indica de manera general que se pueden formar cristales de un compuesto a partir de la recristalización en un solvente o en una mezcla de solventes, no habría tenido motivación específica alguna para plantear un método donde se mezcla de N-{(1S)-2-aminol- [(3-fluorofcnil)metil] etil} - 5-cloro-4- (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, se reitera que el compuesto reivindicado no se caracteriza por el método de obtención citado por el recurrente y que contrario a lo argumentado por el recurrente: Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga el compuesto N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, su sal clorhidrato, su actividad como inhibidor de AKT (Pág. 190 a 192, Ej. 96), que los solventes pueden no interferir con la actividad biológica del soluto y como ejemplo de solventes, sin limitarse a estos, se mencionan agua, metanol, etanol y ácido acético. También es conocido que es posible, de acuerdo a las propiedades del solvente por ejemplo el butil metil éter,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

aumentar la posibilidad de éxito para descubrir nuevos polimorfos¹ (resumen, pág 119, 120, 123).

De otro lado, D2 divulga consideraciones sobre polimorfismo y que las formas amorfas presentan menos estabilidad química y son a menudo propensas a absorber humedad, de manera que la persona versada en la materia encuentra una especial motivación para descubrir polimorfos de compuestos activos de interés con el fin de mejorar las anteriores propiedades a partir sus respectivas formas amorfas. También es conocido que la persona del oficio normalmente versada en la materia está familiarizada con las técnicas de cristalización y métodos de rutina para el screening de polimorfismo por cristalización utilizando un rango de diferentes solventes bajo diferentes condiciones (D2, pág. 946, Col. derecha, último párrafo) y es conocido que las formas amorfas son menos estables que las formas cristalinas (D2, pág. 952, Col. derecha, líneas 10 a 16, ln.28 a 37).

Asimismo, se encuentra que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, clorhidrato N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida y el compuesto del documento D1 consiste en que el reivindicado está en una forma cristalina.

Es importante aclarar que de acuerdo con la información suministrada (anexos 1 y 2, y ej.6 de la descripción) en donde se proporciona datos de higroscopicidad de la forma cristalina reclamada, comparada con la del fumarato, y con la forma amorfa del compuesto, no es posible evidenciar una ventaja o efecto inesperado teniendo en cuenta que los datos proporcionados por el solicitante, corresponden tan solo a la identificación de comportamientos fisicoquímicos que presenta la forma cristalina reclamada.

Tal como se puede observar, según lo expuesto anteriormente, se concluye que no existe un efecto técnico probado de la obtención de un medicamento más activo o más estable, ya que la información contenida en la solicitud no permite evidenciar una ventaja o efecto inesperado del cristal reclamado, con relación al compuesto previamente conocido en D1 denominado N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, más allá de la simple modificación de las propiedades fisicoquímicas del cristal lo cual es de esperarse de una nueva estructura cristalina.

Lo anterior confirma que las formas cristalinas pueden presentar menor higroscopicidad que el mismo compuesto en su forma amorfa, como ya se mencionaba en D2 y, por otro lado, que cada sal presenta propiedades fisicoquímicas propias que la distinguen de las demás y que sirven para ser elegidas según las necesidades en el diseño específico de una forma farmacéutica, lo cual no constituye un efecto sorprendente, y porque, además, no se ha logrado, por ejemplo, afectar de alguna manera su actividad farmacológica ya que dicho nuevo cristal

¹ International Journal of pharmaceutics Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph screening; Chong-Hui Gu, Hua Li, Rajesh B Gandhi, Krishnaswamy Raghavan, págs. 117-125; Junio 24 de 2004.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

igualmente actúa como inhibidor AKT, particularmente en el tratamiento del cáncer y la artritis.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas del clorhidrato de N- $\{(1S)-2\text{-amino-1-}[(3\text{-fluorofenil)metil}]\text{etil}\}-5\text{-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida}$ con la actividad deseada puede darse cuenta que, a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, dicho compuesto puede estar en formas cristalinas con un patrón específico de difracción de rayos X con la expectativa de que tales compuestos conservan su actividad farmacológica. Así que la forma cristalina descrita como solución al problema técnico planteado en la presente solicitud resulta obvia.

En cuanto a lo Señalado por el recurrente respecto a que entre la inmensa cantidad de solventes reportados en el estado de la técnica, justo la mezcla con metil-butil éter y, luego, la adición de HCl a temperatura ambiente sería la clave para obtener un cristal no existente en el estado de la técnica, se reitera que el compuesto que se reclama no se caracteriza por su proceso de obtención sino por su estructura química, también se aclara que aunque en D1 no se mencione específicamente la sal clorhidrato cristalina y el patrón de difracción de rayos X (porque en ese caso se habría afectado la solicitud por falta de novedad y no por carecer de nivel inventivo) que presenta el compuesto ahora reclamado, no quiere decir que este excluya la posibilidad de obtener formas cristalinas del clorhidrato de N- $\{(1S)-2\text{-amino-1-}[(3\text{-fluorofenil) metil] etil}\}-5\text{-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida}$, ya que es conocida la capacidad que tienen los compuestos para cristalizar de la forma amorfa ahí revelada, en donde se pueden utilizar tanto el dioxano como el butil metil éter, divulgados en la referencia (1) (grupo 2, págs 119, 120 y 123) screening de polimorfos, lo cual sería motivación para utilizar el butil metil éter.

Se considera importante reiterar que son conocidas por la persona del oficio normalmente versada en la materia las técnicas de identificación (IR, UV, RMN y DRO) de estructuras químicas de compuestos aislados y que una de las técnicas utilizadas para determinar la estructura tridimensional de una molécula es el análisis cristalográfico por rayos X. Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X el cual puede ser muy útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas; adicionalmente, dicho análisis en la industria farmacéutica se emplea para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos. De igual modo la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación². Asimismo, hay que tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto una persona del oficio normalmente versada en la materia está

² A. R. GENNARO "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. pp. 226-2234.

³ NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Me. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.

⁴ B. HANCOCK y G. ZOGRÁFI. "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems". Journal of Pharmaceutical Sciences. Enero 1997.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

en la capacidad de realizar dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo que se requiera, y a una temperatura dada y contempla etapas de secado y purificación (Norris, 1924)³. Cada esfuerzo en estas etapas se hace para lograr un alto grado de cristalinidad⁴.

Respecto de la pregunta de cómo, a partir del arte previo, una persona medianamente versada en la materia, podría proponer el proceso de la Reivindicación 1 para obtener el cristal de la invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional alguna, se reitera que el compuesto reivindicado se caracteriza por su estructura química y no por los pasos de su proceso de obtención. Además se aclara que la experimentación adicional indebida, como afirma el recurrente, se refiere al trabajo de rutina del experto en la materia en la obtención de nuevos cristales de compuestos conocidos y la determinación de sus propiedades fisicoquímicas (caracterización), que son distintas de un cristal a otro, de manera que el hecho de que una sal cristalina, como la reclamada, presente una menor higroscopicidad que el compuesto en su forma amorfa o que otra forma cristalina del compuesto, no es un efecto inesperado; indiscutiblemente las diferentes formas cristalinas que se puedan obtener de un compuesto conocido muestran distintas propiedades las cuales se podrán ordenar en una escala de menor a mayor higroscopicidad, como por ejemplo en el presente caso.

Por otro lado, se aclara que el examen de patentabilidad realizado no fue del tipo "hindsight" porque la SIC sí enfocó su examen en el momento en el que se presenta el problema técnico objetivo. Además no hay error en el mismo, como ya se explicó D1 es el estado de la técnica más cercano porque da a conocer previamente el compuesto N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, su sal clorhidrato, su actividad como inhibidor de AKT (Pág. 190 a 192, Ej. 96), que los solventes pueden no interferir con la actividad biológica del soluto y como ejemplo de solventes, sin limitarse a estos, se mencionan agua, metanol, etanol y ácido acético. Además D2 enseña que las formas amorfas presentan menos estabilidad química y son a menudo propensas a absorber humedad, de manera que la persona versada en la materia encuentra una especial motivación para descubrir polimorfos de compuestos activos de interés con el fin de mejorar las anteriores propiedades a partir sus respectivas formas amorfas. También es conocido que la persona del oficio normalmente versada en la materia está familiarizada con las técnicas de cristalización y métodos de rutina para el screening de polimorfismo por cristalización utilizando un rango de diferentes solventes bajo diferentes condiciones (D2, pág. 946, Col. derecha, último párrafo) y es conocido que las formas amorfas son menos estables que las formas cristalinas (D2, pág. 952, Col. derecha, líneas 10 a 16, ln.28 a 37).

Respecto de la necesidad de precisar que el objetivo de la solicitud no es analizar un compuesto conocido mediante difracción de rayos X y que la invención consiste en el desarrollo de un compuesto en forma cristalina, se concede la razón al recurrente en que el objeto reivindicado es el compuesto clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en su forma cristalina, pero a la vez se reitera que de acuerdo con la información

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

suministrada (anexos 1 y 2, y ej.6 de la descripción) en donde se proporcionan datos de higroscopicidad de la forma cristalina reclamada, comparada con la del fumarato, y con la forma amorfa del compuesto no es posible evidenciar una ventaja o efecto inesperado, teniendo en cuenta que los datos proporcionados por el solicitante corresponden tan solo a la identificación de comportamientos fisicoquímicos que presenta la forma cristalina reclamada.

Según lo expuesto anteriormente, se reitera que no existe un efecto técnico probado de la obtención de un medicamento más activo o más estable, ya que la información contenida en la solicitud no permite evidenciar una ventaja o efecto inesperado del cristal reclamado, con relación al compuesto previamente conocido en D1 denominado N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil] etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, más allá de la simple modificación de las propiedades fisicoquímicas del cristal lo cual es de esperarse de una nueva estructura cristalina.

Al argumento sobre que en D1 se divulgan más de doscientos (200) compuestos, entre los cuales se encuentra el Ejemplo 96, el cual corresponde a una forma amorfa del compuesto aquí reclamado, se aclara que contrario a lo afirmado por el recurrente, en la reivindicación 42 (pág. 527) de D1 se reclaman siete compuestos preferidos siendo el primero de estos la forma amorfa del compuesto reivindicado, de manera que esto es motivación para ser seleccionado por el solicitante con el fin de obtener su forma cristalina con una mejor higroscopicidad.

Finalmente, en cuanto a que se violó el artículo 35, se aclara que esta Oficina tuvo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados con ocasión de la respuesta al artículo 45, se aclara que contrario a lo afirmado por el recurrente con base en la respuesta (argumentos y nuevo capítulo reivindicatorio) se procedió a negar la solicitud debidamente motivada. De otro lado, a la luz de la información de D1 y D2 y del conocimiento común en el tema, el compuesto clorhidrato de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil) metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en su forma cristalina que se reivindica no es inventivo, como ya se explicó antes y que el hecho de presentar datos de higroscopicidad de la forma cristalina reclamada (anexos 1 y 2, y ej.6 de la descripción) comparada con la del fumarato, y con la forma amorfa del compuesto no es posible evidenciar una ventaja o efecto inesperado teniendo en cuenta que los datos proporcionados por el solicitante corresponden tan sólo a la identificación de comportamientos fisicoquímicos que presenta la forma cristalina reclamada. Respecto a que el arte previo citado no permite predecir el proceso que daría origen a dichos cristales ni los efectos sorprendentes e inesperados logrados con los compuestos de la presente solicitud, se aclara que lo reivindicado es el compuesto y que este no se caracteriza por su proceso de obtención y se reitera que el cristal reivindicado no presentó un efecto sorprendente por lo ya explicado, y por el contrario no se encontró evidencias que comprueben algún efecto técnico inesperado que se lograra con el compuesto cristalino de la presente solicitud. Además, como ya se aclaró, esta Oficina no realizó un análisis en retrospectiva, sino que tomando en cuenta la fecha de prioridad se ubicó en el tiempo y el momento en que la presente invención fue desarrollada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17765

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-095157

En ese orden de ideas, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: CONFIRMAR la decisión contenida en la Resolución No. 48001 del 14 de agosto de 2013, por medio de la cual se denegó la patente de invención a la creación denominada "HIDROCLORURO DE N-{(1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL) METIL] ETIL}-5-COLORO-4-(4-COLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL-2 TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad GLAXOSMITHKLINE LLC, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por lo cual queda agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 19 Mar 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez