

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095157-00012-0000

Fecha: 2013-09-27 16:50:41 De: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 34

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Re: Expediente No. 11-095.157

Solicitud de patente de invención titulada: "CLORHIDRATO DE N-((1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL)-5-CORO-4-(4-CORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO"

Solicitante: GLAXOSMITHKLINE LLC

Nuestra Ref.: P2011/000144

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 48001, notificada por edicto desfijado el 20 de septiembre de 2013.

1. ANTECEDENTES

Según la Resolución No. 48001, el Despacho niega la totalidad del capítulo reivindicatorio con 7 reivindicaciones, radicado el 11 de noviembre de 2011 en respuesta al primer examen de fondo expedido el 23 de septiembre de 2011, por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones modificadas que adjunto al presente Recurso de Reposición, o aquellas que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

En general, la SIC insiste en que la solicitud de patente W02008/098104 (D1) y el artículo "*Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations*" (D2), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. Para sustentar tal afirmación, la SIC argumenta nuevamente que D1 ya había reportado la existencia de un compuesto inhibidor de AKT, que consiste en la sal clorhidrato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3- fluorofenil)metil]etil }-5- cloro -4-(4- cloro -1- metil -1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida **en forma amorfa**.

3.1. De acuerdo con el análisis de la SIC, 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 la diferencia con el documento D2 consiste en que ésta última **no menciona** la sal clorhidrato del compuesto *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3- fluorofenil)metil]etil }-5- cloro -4-(4- cloro -1- metil -1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Según la SIC, **no se observa algún efecto técnico debido a dichas diferencias**, puesto que la solicitud no evidencia datos que demuestren una mayor estabilidad de la sal cristalina que se reclama en la presente solicitud frente a la sal del arte anterior. La examinadora considera que el problema técnico abordado en la presente invención se refería a cómo modificar el compuesto divulgado en D1 para obtener una forma alternativa.

Sumado a lo anterior, la examinadora advierte que **no hay datos en la descripción que demuestren un efecto sorprendente** del compuesto reivindicado o que pueda afectar de alguna manera su actividad farmacológica.

Además, según la examinadora "D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas del clorhidrato en cuestión, haciendo una recristalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación". La examinadora también señala que es conocido que para generar cambios en las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo.²

¹ <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A10162419274297LMrue>

² <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A10162419274297LMrue>

Considerando los argumentos anteriores, la SIC concluye que una persona del oficio enfrentada con la tarea de proveer nuevas 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, a partir de los documentos D1 y D2 sabría que dicho compuesto puede estar en forma cristalina, que estas formas tienen un patrón específico de difracción de rayos X y que los compuestos conservan su actividad farmacológica.

Así mismo, 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). Así que la forma cristalina descrita como solución al problema técnico planteado en la presente solicitud resulta obvia.

Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X, el cual permite identificar y clasificar formas polimórfas 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 dosificación³. En conclusión, 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, pues cualquier persona versada en la materia haría 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)⁴. Cada esfuerzo en estas etapas se hace para lograr un alto grado de cristalinidad.⁵

Puesto que las reivindicaciones 2 a 7 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

3.2. a- En primer lugar, 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 11 de noviembre de 2011 y que corresponde con las reivindicaciones concedidas en Estados Unidos, según lo establecido en la comunicación de concesión (Notice of Allowance).

³ A. R. GENNARO "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. pp. 226-2234.

⁴ NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Me. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.

⁵ B. HANCOCK y G. ZOGRAL, "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems". Journal of Pharmaceutical Sciences. Enero 1997

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se modificó la antigua Reivindicación 1 para especificar que la forma cristalina de la invención es aquella que se produce mediante el proceso particular que comprende los pasos de:
 - o adicionar *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida y metil-butil éter en forma de una mezcla;
 - o adicionar ácido clorhídrico a la mezcla y mezclar a temperatura ambiente;
 - o permitir que la mezcla regrese a la temperatura ambiente; y
 - o aislar y secar el compuesto preparado.
- Las restantes reivindicaciones permanecen sin modificaciones.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Éstas, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

b- Considerando el nuevo Capítulo Reivindicatorio, es necesario resaltar que la modificación planteada es una limitación restrictiva al alcance de la solicitud, pues el objeto de la antigua Reivindicación 1 cubría el compuesto clorhidrato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina, independiente del proceso que se hubiese realizado para obtener dicho compuesto, **mientras el actual capítulo reivindicatorio limita el alcance de la invención a la forma cristalina que se procese específica y únicamente mediante la serie de cuatro pasos definida en la nueva Reivindicación 1.**

c- Ahora bien, 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*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida donde se mezclan 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida e hidrazina en tetrahidrofurano (THF) y metanol. Después de 24 h a temperatura ambiente, el precipitado fue filtrado, luego se concentró, y el producto bruto se purificó en una columna de sílica gel [CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 90:9:1] para dar el compuesto como un sólido blanco. **El producto fue tratado con HCl 4M en dioxano.** Luego de 5 minutos, la solución de producto se concentró y se secó bajo vacío para proporcionar el producto como una sal de HCl: LCMS (ES) m/z 428 (M + H) <+>, <1> H RMN

(400 MHz, CD₃OD) [δ] 7,75 ppm (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H) 7,14 (m, 2H), 6,98 (m, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 3,78 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H).

Como la examinadora lo puede corroborar, el proceso divulgado en D1 es diferente del proceso definido en la presente solicitud, el cual se produce mediante la mezcla de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida **con metil-butyl 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.

Es entonces incuestionable que la forma cristalina de la presente invención, específicamente obtenida por la mezcla de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida con metil-butyl 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*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida como la proporcionada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud, por lo que ésta resulta novedosa.

Adicionalmente, dado que D1 no suministraba ninguna enseñanza que llevara a una persona versada en la materia a predecir que justo el proceso definido en la Reivindicación 1 permitiría producir un cristal de clorhidrato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, y que dicho cristal presentaría una **menor higroscopicidad y estabilidad mejorada**, la presente invención es inventiva.

Me permito enfatizar respetuosamente 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*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida precisamente con metil-butyl 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.

Es más, en este punto **solicito respetuosamente al Despacho indicar** ¿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 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?

d- 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:

i) 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 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-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina es obvio.

Según la Examinadora, para llegar a tal conclusión se ha aplicado la aproximación problema-solución en polimorfos. 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, la pregunta a contestar es ¿por qué una persona versada en la materia tomaría el documento D2, que no menciona la sal clorhidrato del compuesto N-{(1S)-2-amino-1-[(3-

fluorofenil)metil }etil }-5- cloro -4-(4- cloro -1- metil -1*H*-pirazol-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, el cual debe evitarse, según lo establecido en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, que señala: “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”*”.⁶

ii) 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).

Contrario a la aseveración equivocada de la Examinadora, y como lo mencioné en mi respuesta primer y único al examen de fondo, que por cierto la examinadora no tuvo en cuenta pues no hace referencia alguna a dichos argumentos, me permito resaltar una vez más que “*el Capítulo Descriptivo, Ejemplo 6, muestra los resultados de la higroscopicidad de la Forma cristalina aquí reclamada en comparación con la forma amorfa de D1... En el Ejemplo 6 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).

Como la examinadora podrá comprobar al leer el citado ejemplo, en él se especifica el ensayo realizado, los aparatos empleados para el mismo y los resultados obtenidos. Por lo tanto, es absolutamente errada la apreciación de la examinadora sobre la inexistencia de datos que demuestren una mayor estabilidad de la sal cristalina en la solicitud. Es más, considerando la existencia de los datos del Ejemplo 6, se puede asegurar que, contrario a lo concluido de manera

⁶ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5.1 Página 131. Relativo a las Método Problema Solución (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

subjectiva 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.

iii) Ahora bien, 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 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.

Sobre la insistencia de la SIC en el uso de D2 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de una materia tan específica, me permito hacer énfasis en que los conocimientos generales divulgados en D2, de ninguna manera son suficientes para predecir que se pueden generar cristales y esperar de ellos un comportamiento mejor que el mostrado por las formas amorfas ya conocidos.

Respecto a las afirmaciones de la SIC, es importante recordar lo establecido por el Tribunal Andino en el PROCESO N° 132-IP-2007, donde al momento de juzgar el nivel inventivo es necesario tener en claro qué es obvio y qué es evidente. Según la jurisprudencia de este Tribunal:

“Ante ello, es preciso definir lo que se entiende por “obvio” y por “evidente”. Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra

o pone delante de los ojos o que no tiene dificultad. Mientras que lo evidente es algo tan cierto y claro que nadie puede dudar racionalmente de ello; se presenta de manera tan perceptible y manifiesta que muestra certeza y claridad. Como se podrá ver, la diferencia radica en lo “tan”, de forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio. (Diccionario de la Lengua Española. Vigésima Primera Edición. Madrid – España 1992. Definiciones de evidente, evidencia y obvio, págnas: 655 y 1036)” (Mi subrayado, mi negrilla)

Aplicando los conceptos del Tribunal Andino al presente caso, la presente invención no es obvia, pues aun cuando D2 establece que diferentes polimorfos tienen diferentes propiedades, esta información no es suficiente para que, partiendo de la información de D1, salte a la vista de manera clara y directa que podría existir un cristal del compuesto de forma amorfa reportada en D1, y que justo dicho cristal y no otro de los muchos que podrían llegar a existir, tendría la capacidad ser más estable que la forma amorfa o que otros cristales ya conocidos en el estado de la técnica, como es el caso del fumarato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3- fluorofenil)metil]etil }-5- cloro -4-(4- cloro -1- metil -1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida.

Así mismo, la invención tampoco es evidente, pues aun combinando la información de D1 y D2 nadie podrían haber considerado sin dudar razonable de ello, que podría existir la forma cristalina, no mencionada en D1, y que justo dicha forma debía ser producida mezclando *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3- fluorofenil)metil]etil }-5- cloro -4-(4- cloro -1- metil -1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida con metil-butil éter y luego, adicionando de HCl a temperatura ambiente.

iv) La Examinadora también considera que el problema técnico de la presente invención era cómo modificar el compuesto divulgado en D1 para obtener una forma alternativa.

Con todo respeto, la apreciación de la examinadora dista de la realidad, pues de ninguna manera el objetivo del solicitante era contar con un compuesto alternativo al divulgado en D1. La finalidad de la presente solicitud era contar con un compuesto más estable y menos higroscópico, que hiciera más fácil la dosificación de medicamentos, particularmente comprimidos, y presentara una estabilidad química mejorada.

Siendo así, la comprobación de si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado lleva a establecer que efectivamente, la presente solicitud superó dichos inconvenientes pues el Ejemplo 6 de la descripción proporciona datos donde se evidencia que el cristal de la invención es menos higroscópico que la forma amorfa revelada en D1, que constituye el estado de la técnica más cercano.

Además, 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.

v) De otra parte, la Examinadora asegura que “D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas del clorhidrato en cuestión, haciendo una recrystalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación”. Sumado a lo anterior, la examinadora señala que es conocido que para generar cambios en las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo.⁷

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.

Así las cosas, solicito respetuosamente a ese Despacho que se indique 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.

vi) Adicionalmente, la SIC concluye que una persona del oficio enfrentada con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas del clorhidrato de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-

⁷ <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A10162419274297LMrue>

fluorofenil)metil)etil}-5- cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, a partir de los documentos D1 y D2, sabría que dicho compuesto puede estar en forma cristalina, que estas formas tienen un patrón específico de difracción de rayos X y que los compuestos conservan su actividad farmacológica. Así mismo, afirma que es igualmente conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X, el cual permite 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 dosificación⁸. Por lo tanto, 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, pues a cualquier persona se le habría ocurrido hacer 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)⁹. Cada esfuerzo en estas etapas se hace para lograr un alto grado de cristalinidad¹⁰.

Contrario a las afirmaciones de la Examinadora y como se ha discutido a lo largo de este memorial, D1 no enseña o sugiere 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, y D2 es un documento general, que de ninguna manera enseña que era posible producir formas cristalinas de dicho compuesto mediante la mezcla con **con metil-butil éter y luego, adicionar el HCl.**

Adicionalmente, es necesario precisar que el objetivo de la solicitud no es analizar un compuesto conocido mediante difracción de rayos X. La invención consiste en el desarrollo de un compuesto en forma cristalina, novedoso como lo ha reconocido la SIC, y la técnica analítica para caracterizar este tipo de compuestos es el patrón de 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 obiedad o no de la forma cristalina desarrollada** por el solicitante y reclamada en la reivindicación1 de la presente solicitud.

Respecto a la afirmación que es sabido que los compuestos conservan su actividad farmacológica, se hace énfasis en que tal aseveración no es completamente cierta, pues existen formas cristalinas que pierden la actividad reportada para la forma amorfa o que simplemente no pueden entregarse de forma adecuada en el sitio de acción, así como formas cristalinas con una actividad farmacológica mejorada. Por lo tanto, la afirmación de la Examinadora que supone la misma actividad

⁸ A. R. GENNARO "Remington Farmacia", 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. pp. 226-2234.

⁹ NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Me. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.

¹⁰ B. HANCOCK y G. ZOGRAT, "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems". Journal of Pharmaceutical Sciences. Enero 1997

farmacológica para los cristales que para la forma amorfa, es otra evidencia de la tendencia a la generalización, sin que exista un análisis apropiado y una fundamentación técnica para ello. Aun cuando D2 divulgue algunas generalidades sobre polimorfos, cada compuesto se comportará de una manera particular, lo que impide predecir si un compuesto sólido formará o no cristales, las condiciones o procesos necesarios para la formación de dichos cristales, la estabilidad de los mismos o el efecto de la cristalización sobre la activada farmacológica de los mismos.

c- i) En relación con los argumentos y la evidencia aportada por el solicitante para demostrar el nivel inventivo, se encuentra que la SIC ha subestimado los argumentos y datos suministrados por el solicitante para demostrar la estabilidad del cristal, pues afirma que **no se observa algún efecto técnico debido a la diferencia** puesto que la solicitud no evidencia datos que demuestren una mayor estabilidad de la sal cristalina que se reclama en la presente solicitud frente a la sal del arte anterior.

Sin embargo, tal afirmación carece completamente de fundamento, pues el Ejemplo 6 de la descripción precisamente contiene información sobre la higroscopicidad del polimorfo de la invención en comparación con la forma amorfa. Además, en mi respuesta al primer y único examen de fondo, indiqué claramente (punto 2.b.v.A) que:

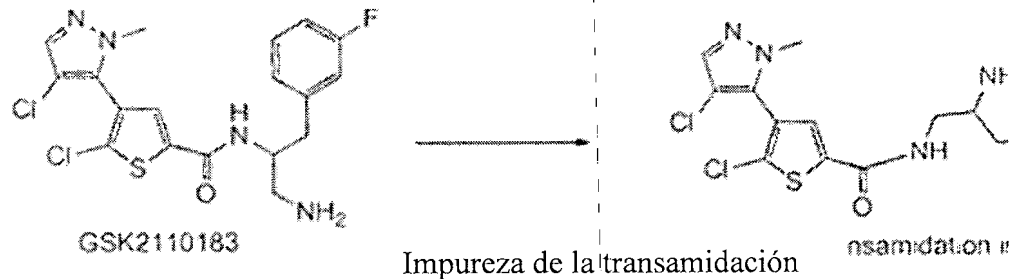
“En particular, el Capítulo Descriptivo, Ejemplo 6, muestra los resultados de la higroscopicidad de la Forma cristalina aquí reclamada en comparación con la forma amorfa de D1. Además, los ANEXOS 1 y 2 adjuntos al presente memorial presentan los resultados del estudio de estabilidad de la forma cristalina aquí reclamada, con respecto a la sal de fumarato y a la base libre (forma amorfa).

En el Ejemplo 6 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.”

Si la Examinador hubiera estudiado detalladamente los argumentos expuestos por el solicitante, no habría realizado tal afirmación imprecisa y subjetiva, y menos aún, procedido a negar la patente a la presente solicitud.

ii) Igualmente, la SIC guarda silencio en relación mi argumento en mi respuesta al primer y único examen de fondo (punto 2.b.v.B), donde indique que:

“De otra parte, en cuanto al análisis de estabilidad, se eligió estudiar a modo de comparación la sal cristalina de fumarato. Después de trabajar con el fumarato se observó que el compuesto se sometió a transamidación, tal como se presenta a continuación:



Se encontró que la cantidad de reordenamiento fue inaceptable para otras sales que fueron probadas. No obstante, el clorhidrato cristalino sí fue lo suficientemente estable como para ser desarrollado.

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.

En resumen, teniendo en cuenta los datos presentados, tanto en el Capítulo Descriptivo, como en el presente memorial, la Forma cristalina

de la presente solicitud es más estable y menos higroscópica que la forma amorfa de D1, además de ser más estable que la sal de fumarato.”

Adicionalmente, la SIC también ignora 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. Una vez más la respuesta es clara, no existe una secuencia lógica que llevara a dicha selección y la única razón para escogerlo es que se esté realizando un estudio en retrospectiva, es decir, partiendo del conocimiento aportado por la presente solicitud, para llegar al desarrollo aquí reclamado.

Ninguno de los anteriores argumentos antes fue analizado y debidamente comentados por la Examinadora. Por el contrario, su único argumento es que el compuesto en forma amorfa era conocido, pues D1 lo había divulgado, y D2 enseñaba que era posible obtener formas cristalinas de un compuesto sólido mediante el uso de solventes.

En este punto, me permito recordar que al no existir un pronunciamiento oficial sobre los argumentos técnicos que demuestran la patentabilidad de la invención, se pone en duda la legalidad de la resolución aquí impugnada, pues según el artículo 35 del Código Contencioso Administrativo señala que:

“Artículo 35. Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones y con base en las pruebas e informas disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria su afecta a particulares. En la decisión se resolverán todas las cuestiones planteadas, tanto inicialmente como durante el trámite.”

Si aplicamos el artículo 35 al presente caso, es claro que el Despacho no motivó de manera suficiente la negación impuesta a la presente solicitud de patente, pues en ninguna sección de la Resolución aquí recurrida se encuentran las razones técnicas, de manera independiente para estas, que se refieran y desvirtúen mis argumentos presentados en respuesta al primer examen de fondo. Así, la decisión tomada por el Despacho no está debidamente motivada, vulnerando el derecho al debido proceso de mi representada.¹¹

¹¹ Constitución Política de Colombia. “Artículo 29. El debido proceso se aplicará a toda clase de actuaciones judiciales y administrativas. Nadie podrá ser juzgado sino conforme a leyes preexistentes al acto que se le imputa, ante juez o tribunal competente y con observancia de la plenitud de las formas propias de cada juicio. En materia penal, la ley permisiva o favorable, aun cuando sea posterior, se aplicará de preferencia a la restrictiva o desfavorable. Toda persona se presume inocente mientras no se la haya declarado judicialmente culpable. Quien sea sindicado tiene derecho a la defensa y a la asistencia de un abogado escogido por el, o de oficio, durante la investigación y el juzgamiento; a un debido proceso público sin dilaciones injustificadas; a presentar pruebas y a controvertir las que

Así las cosas, hago énfasis nuevamente en los anteriores fundamentos técnicos que sustentan la patentabilidad de la presente invención, y **solicito respetosamente** que el Despacho se pronuncie específicamente sobre cada uno de ellos.

3.3. 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.

Es más, 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 compuesto cristalino de la presente solicitud y realiza un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, sin ubicarse en el tiempo y el momento en que la presente invención fue desarrollada.

En conclusión, de acuerdo con la Resolución aquí recurrida, al parecer para la SIC:

- no acepta que los polimorfos pueden ser patentables, aun si ellos presentan un efecto inesperado como una mejora en la estabilidad y una menor higroscopicidad;
- no considera un evento sorprendente e inesperado el hecho que el cristal reivindicados proporcione una 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;
- no considera inesperado que la forma cristalina de la sal clorhidrato sea notablemente más estable que la forma amorfa o que otras sales existentes en el estado de la técnica como la sal de fumarato, como se muestra en el ANEXO 2 de mi respuesta al primer examen de fondo, ignorado por el examinador;
- considera que las mejoras proporcionadas son obvias, así las pruebas suministradas indiquen que las diferencias existentes entre el compuesto de la invención y el compuesto reportado en D1 llevan a obtener un cristal más estable.

Resulta preocupante que la SIC aplique los criterios anteriormente señalados. Contrario a las apreciaciones de la SIC, las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, de tal forma que una persona del oficio normalmente versada en la materia no puede

se alleguen en su contra; a impugnar la sentencia condenatoria, y a no ser juzgado dos veces por el mismo hecho. Es nula, de pleno derecho, la prueba obtenida con violación del debido proceso.”

esperar o predecir razonablemente, sin necesidad de acudir a experimentación adicional indebida, los efectos mejorados que surgen al producir la forma cristalina obtenida mediante el método definido en la nueva Reivindicación 1.

En el presente caso, la SIC no aplicó sus propios lineamientos, pues nada en D1 y/o D2 enseña que las diferencias existentes entre la forma amorfa del estado de la técnica y los cristales reivindicados llevarían a obtener un compuesto con mayor estabilidad no solo sobre la forma amorfa sino sobre otras sales de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5- cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, como el caso del fumarato.

Si la SIC hubiera realizado un análisis acertado de las enseñanzas del arte previo, y de los datos e información demostrando los efectos sorprendentes y mejorados señalados anteriormente, habría concluido que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado en dichos documentos la información relevante para desarrollar inequívocamente el compuesto cristalino aquí reivindicado. Una conclusión contraria, como la que realiza la SIC, sólo evidencia un análisis donde la aplicación de método problema-solución no ha sido correcta, pues se han menospreciado las pruebas que demuestran la existencia de efectos técnicos inesperados, como se señaló anteriormente.

Si la SIC insiste en mantener su afirmación en cuanto a que las anteriores características son una derivación del estado del arte, solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa los hechos incluidos en el arte previo que conducirían inequívocamente y sin necesidad de experimentación adicional a desarrollar los cristales mediante el método que se precisa en la Reivindicación 1 de la presente invención y esperar que sean más estables que la forma amorfa o que la sal de fumarato.

3.3. Finalmente, me permito señalar nuevamente que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado en Australia, Marruecos, Nueva Zelanda, Singapur y Estados Unidos.

Aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que debe fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por valor de \$125.000
- Notice of Allowance emitida por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.
- Capítulo reivindicatorio concedido por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Recurso de Reposición)

1. El compuesto clorhidrato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina, producido mediante el proceso que comprende los pasos de
 - a. Adicionar *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida y metil-butil éter para formar una mezcla,
 - b. Adicionar ácido clorhídrico a la mezcla y agitar a temperatura ambiente,
 - c. Permitir que la mezcla regrese a la temperatura ambiente, y
 - d. Aislar y secar el compuesto preparado.
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
3. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1, el procedimiento comprende por lo que el compuesto de la Reivindicación 1 está en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Clorhidrato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino, que tiene picos de difracción característicos a $14,4^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ y $32,4^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ en el Difractograma de Rayos X en Polvo usando la radiación $K\alpha$ del Cu.
5. Clorhidrato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino, que tiene los picos de difracción característicos citados en la Reivindicación 4 y que tiene picos de difracción característicos a $25,1^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ y $25,7^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ en el Difractograma de Rayos X en Polvo usando la radiación $K\alpha$ del Cu.
6. Clorhidrato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino, que tiene los picos de difracción característicos citados en la Reivindicación 5, y que tiene picos de difracción característicos a $21,5^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ y $20,8^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ en el Difractograma de Rayos X en Polvo usando la radiación $K\alpha$ del Cu.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Reivindicación 6 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0086591

Bogotá D.C., Agosto 29 de 2013 - 12:48:42

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601322610	29/08/2013	150.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	825 SOLICITUD MODIFICACIONES CORRECCIONES SOLICITUDES EN TR	50.000.00	50.000.00
				\$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 29 de 2013 - 12:48:43

21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0086592

Bogotá D.C., Agosto 29 de 2013 - 12:48:42

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601322610	29/08/2013	150.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO		Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	25 SOLICITUD MODIFICACIONES CORRECCIONES	50.000.00		50.000.00
		SOLICITUDES EN TR			\$50.000.00
			=====		

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 29 de 2013 - 12:48:43

22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0086587

Bogotá D.C., Agosto 29 de 2013 - 12:45:47

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	493215984	29/08/2013	23.536.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL	20.000.00 20.000.00
			\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 29 de 2013 - 12:45:55



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

20462 7590 08/12/2013
GlaxoSmithKline
GLOBAL PATENTS -US, UW2220
P. O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

WJD

EXAMINER

RODRIGUEZ-GARCIA, VALERIE

ART UNIT PAPER NUMBER

1622

DATE MAILED: 08/12/2013

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
-----------------	-------------	----------------------	---------------------	------------------

12/695,331

01/28/2010

Pingyun Y. CHEN

PU63460

7718

TITLE: OF INVENTION: CRYSTALLINE
N-{(1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROPHENYL)METHYL]ETHYL}-5-CHLORO-4-(4-CHLORO-1-METHYL-1H-PYRAZOL-5-YL)-2-THIOPHENECARBOXAMIDE
HYDROCHLORIDE

APPL.N. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$1780	\$300	\$0	\$2080	11/12/2013

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.
If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.
If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".
For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

25

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail** Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
or **Fax** (571)-273-2885

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 5 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

20462 7590 08/12/2013
GlaxoSmithKline
GLOBAL PATENTS -US, UW2220
P. O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

	(Depositor's name)
	(Signature)
	(Date)

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/695,331	01/28/2010	Pingyun Y. CHEN	PU63460	7718

TITLE OF INVENTION: CRYSTALLINE
N-[(1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROPHENYL)METHYL]ETHYL]-5-CHLORO-4-(4-CHLORO-1-METHYL-1H-PYRAZOL-5-YL)-2-THIOPHENECARBOXAMIDE
HYDROCHLORIDE

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$1780	\$300	\$0	\$2080	11/12/2013

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
RODRIGUEZ-GARCIA, VALERIE	1622	514-406000

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363). ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached. ☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.	2. For printing on the patent front page, list (1) the names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively, (2) the name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed. 1 _____ 2 _____ 3 _____
---	--

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.11. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE (B) RESIDENCE: (CITY and STATE OR COUNTRY)

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted: ☐ Issue Fee ☐ Publication Fee (No small entity discount permitted) ☐ Advance Order - # of Copies _____	4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above) ☐ A check is enclosed. ☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached. ☐ The Director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency, or credit any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).
--	---

5. Change in Entity Status (from status indicated above)

- ☐ Applicant certifying micro entity status. See 37 CFR 1.29
- ☐ Applicant asserting small entity status. See 37 CFR 1.27
- ☐ Applicant changing to regular undiscounted fee status.

NOTE: Absent a valid certification of Micro Entity Status (see form PTO/SB/15A and 15B), issue fee payment in the micro entity amount will not be accepted at the risk of application abandonment.

NOTE: If the application was previously under micro entity status, checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to micro entity status.

NOTE: Checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to small or micro entity status, as applicable.

NOTE: The Issue Fee and Publication Fee (if required) will not be accepted from anyone other than the applicant; a registered attorney or agent; or the assignee or other party in interest as shown by the records of the United States Patent and Trademark Office.

Authorized Signature _____

Date _____

Typed or printed name _____

Registration No. _____

This collection of information is required by 37 CFR 1.311. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/695,331	01/28/2010	Pingyun Y. CHEN	PU63460	7718
20462	7590	08/12/2013	EXAMINER	
GlaxoSmithKline GLOBAL PATENTS -US, UW2220 P. O. BOX 1539 KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939			RODRIGUEZ-GARCIA, VALERIE	
			ART UNIT	PAPER NUMBER
			1622	

DATE MAILED: 08/12/2013

Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b)
(application filed on or after May 29, 2000)

The Patent Term Adjustment to date is 577 day(s). If the issue fee is paid on the date that is three months after the mailing date of this notice and the patent issues on the Tuesday before the date that is 28 weeks (six and a half months) after the mailing date of this notice, the Patent Term Adjustment will be 577 day(s).

If a Continued Prosecution Application (CPA) was filed in the above-identified application, the filing date that determines Patent Term Adjustment is the filing date of the most recent CPA.

Applicant will be able to obtain more detailed information by accessing the Patent Application Information Retrieval (PAIR) WEB site (<http://pair.uspto.gov>).

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571)-272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at 1-(888)-786-0101 or (571)-272-4200.

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether disclosure of these records is required by the Freedom of Information Act.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspection or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

2a

Notice of Allowability	Application No. 12/695,331	Applicant(s) CHEN ET AL.	
	Examiner VALERIE RODRIGUEZ-GARCIA	Art Unit 1622	AIA (First Inventor to File) Status No

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to 03/13/2012.
☐ A declaration(s)/affidavit(s) under 37 CFR 1.130(b) was/were filed on _____.

2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.

3. ☒ The allowed claim(s) is/are 1-3, 7, 8, 18-21, 27 and 28. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov.

4. ☐ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

Certified copies:

a) ☐ All b) ☐ Some *c) ☐ None of the:

1. ☐ Certified copies of the priority documents have been received.

2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.

3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* Certified copies not received: _____.

Applicant has THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE" of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in ABANDONMENT of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ CORRECTED DRAWINGS (as "replacement sheets") must be submitted.
☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.

Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).

6. ☐ DEPOSIT OF and/or INFORMATION about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL.

Attachment(s)

1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892)	5. ☐ Examiner's Amendment/Comment
2. ☒ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date <u>See Continuation Sheet</u>	6. ☐ Examiner's Statement of Reasons for Allowance
3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material	7. ☐ Other _____
4. ☐ Interview Summary (PTO-413), Paper No./Mail Date _____	

/Noble Jarrell/ Primary Examiner, Art Unit 1622	/VALERIE RODRIGUEZ-GARCIA/ Examiner, Art Unit 1622
--	---

Continuation Sheet (PTOL-37)

Application No. 12/695,331

Continuation of Attachment(s) 2. Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date: 03/13/2012 and 07/05/2012.

Form PTO-1449	U.S. Department of Commerce Patent and Trademark Office	ATTY. DOCKET NO. PU63460T	SERIAL NO. 12/695,331
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(Use several sheets if necessary)</i>		APPLICANT Chen, et al	
		FILING DATE 28 January 2010	GROUP 1622

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initial	Document Number	Date	Name	Class	Subclass	Filing Date If Appropriate

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

	Document Number	Date	Country	Class	Subclass	Translation	
						Yes	No

OTHER DOCUMENTS (Including Author, Title, Date, Pertinent Pages, Etc.)

	Bavin, et al., <i>Chemistry & Industry</i> , 21:527-529 (1989).		
	Bryn, et al., <i>Pharmaceutical Research</i> , 12(7):945-954 (1995).		
	Caira, <i>Topics In Current Chemistry</i> , 198:163-208 (1998).		
	Hancock, et al., <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 86(1):1-12 (1997).		
	Ahlneck, et al., <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 62(2-3):87-95 (1990).		
EXAMINER	/Valerie Rodriguez-garcia/	DATE CONSIDERED	07/23/2013
EXAMINER: Initial if citation considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609; Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.			

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /V.R.G

Customer No. 20462

Form PTO-1449 U.S. Department of Commerce Patent and Trademark Office INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(Use several sheets if necessary)</i>	ATTY. DOCKET NO. PU63460(T)	SERIAL NO. 12/695,331
	APPLICANT Chen, et al.	
	FILING DATE January 28, 2010	GROUP 1622

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initial	Document Number	Date	Name	Class	Su bcl ass	Filing Date If Appropriate

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

	Document Number	Date	Country	Class	Subclass	Translation	
						Yes	No
	WO 03/011855A2	13 Feb 2003	WIPO				
	WO 2006/136823A1	28 Dec 2006	WIPO				

OTHER DOCUMENTS (Including Author, Title, Date, Pertinent Pages, Etc.)

/Valerie Rodriguez-garcia/

07/23/2013

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /V.R.G

CLAIMS ALLOWED BY THE USPTO:

What is claimed is:

1. The compound *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in crystalline form, made by a process comprising the steps of:

- a) adding *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide and methyl *t*-butyl ether to form a mixture;
- b) adding HCl acid to the mixture and stir at room temperature;
- c) allowing the mixture to return to room temperature; and
- d) isolate and dry the prepared compound.

2. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

3. A process for preparing a pharmaceutical composition containing a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of claim 1, which process comprises bringing the compound of claim 1 into association with a pharmaceutically acceptable carrier.

4. The method of inhibiting Akt activity in a mammal, which comprises administering to such mammal an inhibitory amount of a compound of claim 1.

5. The method of claim 4 wherein the mammal is a human.

6. Crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride having characteristic diffraction peaks at $14.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ and $32.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ in an Powder X-Ray Diffractogram using Cu K α radiation.

7. Crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride having the characteristic diffraction peaks recited in claim 18 and having characteristic diffraction peaks at $25.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ and $25.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ in the Powder X-Ray Diffractogram using Cu K α radiation.

8. Crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride having the characteristic diffraction peaks recited in claim 19 and having characteristic diffraction peaks at $21.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ and $20.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ in the Powder X-Ray Diffractogram using Cu K α radiation.

9. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 6 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluents.

10. The method of inhibiting Akt activity in a mammal, which comprises administering to such mammal an inhibitory amount of a compound of claim 6.

11. The method of claim 10 wherein the mammal is a human.