

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 420
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 16 de enero de 2004 con el N° 04002781-00000000, por la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de PHARMACIA & UPJOHN COMPANY., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CRISTALES QUE INCLUYEN UNA SAL DE ÁCIDO MÁLICO DE N-[2(DIETILAMINO)ETIL]-5-[(5-FLUORO-2OXO-3H-INDOL-3-ILIDENO)METIL]-2-4-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES DE ÉSTA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US02/25649 del 13 de agosto de 2002.

SEGUNDO: Que una vez efectuado el examen de forma, en cuanto los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el doctor Carlos R. Olarte solicitó el reconocimiento como apoderado de la solicitante y adjuntó copia autentica de poder para actuar según lo previsto en el artículo 63 de siguientes del Código de Procedimiento Civil, la cual se encontró que reúne los requisitos legales.

CUARTO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al solicitante mediante los Oficios No 12554 y 05079, notificados el 13 de noviembre de 2009 y 18 de marzo de 2011, respectivamente, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la falta de nivel inventivo.

QUINTO: Que el solicitante, mediante escritos radicados los días 25 de marzo de 2010 y 15 de junio de 2011, atendió de forma oportuna el requerimiento efectuado a la solicitud y presentó aclaraciones. Así mismo, con el último escrito, presentó nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 218 a 221), el cual se ajustó a lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

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

SEPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 17, contenidas en los folios 218 a 221, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en formas cristalinas I y II de la sal de ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar formas cristalinas de la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, termodinámicamente más estables y con una pureza más alta.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina I y la forma cristalina II de la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil] - 5 - [(5 - fluoro- 2 oxo - 3H - indol -3- ilideno)metil] - 2,4 - dimetil - 1H - pirrol - 3 - carboxamida y métodos relativos a su preparación.

7.2 Determinación del estado de la técnica.

7.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo.

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 15 de agosto de 2001, que corresponde a la solicitud US 60/312.353.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 262 del expediente en estudio.

7.2.2. Documentos del estado de la técnica.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

de la solicitud en estudio:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO01/37820	Formulations for pharmaceutical agents ionisable as free acids or free bases.	31/05/2001
D3	Remington Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I paginas 371 a 373 y tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	Capítulo 20. Cinética de la formación de partículas. Capitulo 83. PREFORMULACIÓN. Polimorfismo. Capítulo 91. Polvos Precipitación y cristalización.	1998

7.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento WO WO01/37820 (en adelante llamado D1), divulga el compuesto denominado N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (Fl. 171, compuesto 80) y su sal de ácido málico (Fl. 173, líneas 9 a 11).

El documento Remington Farmacia (en adelante llamado D3), enseña el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras

8.1. Nivel inventivo.

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

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "*todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral,*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

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

"Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

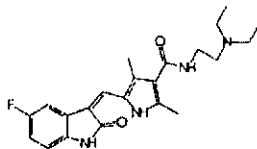
'Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad, y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el "estado de la técnica", en el primero, se coteja la invención con las "anterioridades" existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención'

(...)

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado'."

De acuerdo con lo mencionado, esta Oficina determina que el objeto de la presente solicitud, carece de nivel inventivo, toda vez que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de la misma es obvia a partir del conocimiento brindado por las anterioridades D1 y D3, tal y como a continuación se sustenta:

La reivindicación 1 de la solicitud reclama un cristal anhidro de la sal del ácido málico



correspondiente a la forma I del compuesto

caracterizada porque

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

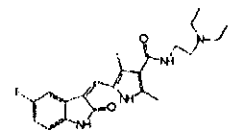
RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

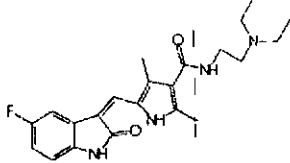
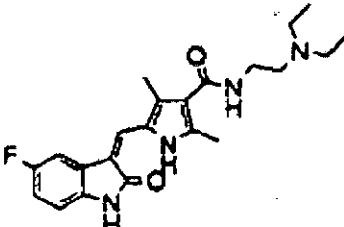
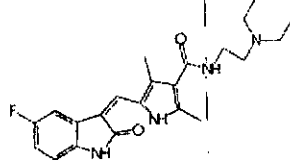
Rad. PCT 04 002781

presenta unos picos de difracción característicos a 13,2, 19,4 , 24,2 y 25,5 grados dos teta, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

Así mismo, la reivindicación 10 de la solicitud presentada reclama un cristal anhidro de la

sal de ácido málico correspondiente a la forma II del compuesto caracterizado porque presenta unos picos de difracción característicos a 3,0, 12,1, 14,5 y 27,7 grados dos teta, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.



SOLICITUD	D1	D3
Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la forma I del compuesto  caracterizada porque presenta unos picos de difracción característicos a 13,2, 19,4 , 24,2 y 25,5 grados dos teta, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.	Divulga el compuesto base  Y su sal de ácido málico	
Un cristal anhidro de la sal de ácido málico correspondiente a la forma II del compuesto  caracterizada porque presenta unos picos de difracción característicos a	No se especifica el patrón de difracción de rayos X.	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y que para su caracterización el patrón de difracción de rayos X es un método convencional

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

3,0, 12,1, 14,5 y 27,7 grados dos teta, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.		
---	--	--

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación *problema-solución en polimorfos* (Patenting Polymorphs at the European Patente Office¹), posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Papathoma² ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej., biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

1 http://www.pcb.ub.edu/centredepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

2 Examinadora de patentes de la EPO del área Química Pura y Aplicada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, reactivada y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 el cual enseña el compuesto denominado N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y su sal de ácido málico, los cuales son útiles en el tratamiento de desórdenes relacionados con la proteína kinasa. (Ver folio 171, página 39, compuesto 80, folio 173, página 87, líneas 9 y 11 y folio 170, Abstract).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La solicitud se diferencia con D1 en que la sal del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se encuentra en dos formas cristalinas diferentes I y II y cada una de ellas caracterizada por su patrón de difracción de rayos X, mientras que en la mencionada anterioridad no se especifica que la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida allí divulgada se encuentre en forma cristalina.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

Según lo indicado en la descripción de la presente solicitud, el efecto técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar dos formas cristalinas de la sal del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, termodinámicamente más estables, con una pureza más alta y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

menor higroscopicidad.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

Según se desprende de la descripción, el problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener dos formas cristalinas de la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, termodinámicamente más estables, con una pureza más alta y menos higroscopicidad.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud presentada a folios 69 a 72 con el fin de soportar el objeto de la solicitud se observa que:

En cuanto a la pureza, la solicitud describe que la forma cristalina I de la sal de ácido málico de N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida la cual fue determinada por cromatografía HPLC, presenta una pureza de más del 98% con menos de aproximadamente 2% de área de impurezas detectadas.

De la misma manera, se indica que, a partir de la tabla 2, la forma cristalina I de la sal de ácido málico de N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se demuestra que, esta forma cristalina después de 4 semanas, después del envejecimiento a 60°C a condiciones de humedad relativa ambiente y 57% y a 80°C a condiciones de humedad relativa ambiente, no mostró degradación significativa.

TABLA 2: Estabilidad de la Forma Cristalina I basada en el Análisis de HPLC

Condición	Pureza (Área %)	Total de Impurezas (Área %)
Inicial	99,7	1,5
2 semanas a 60°C/ HR ambiente*	98,2	1,1
2 semanas a 60°C/ 75% de HR	99,6	1,2
Condición	Pureza (Área %)	Total de Impurezas (Área %)
2 semanas a 80°C/ HR ambiente	99,5	1,2
4 semanas a 60°C/ HR ambiente	100,4	1,2

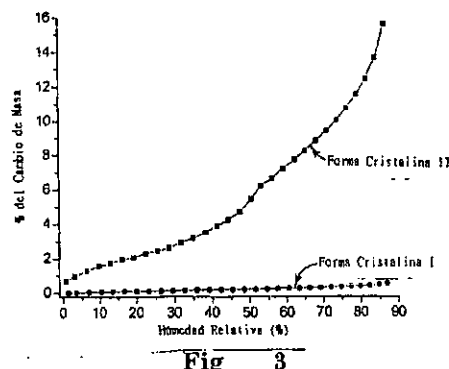
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

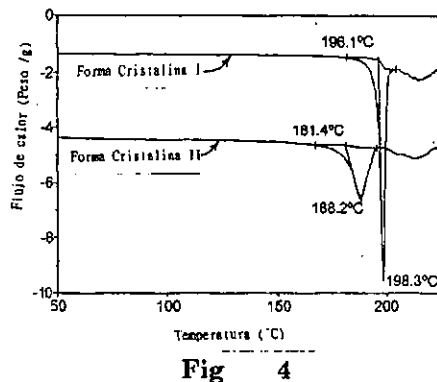
Rad. PCT 04 002781

4 semanas a 80°C/ 75% de HR	100,1	2,2
4 semanas a 80°C/ HR ambiente	98,0	3,1

En cuanto a los datos de absorción de humedad para las formas cristalinas I y II de la sal de ácido málico de N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, a partir de la figura 3, se concluye que la forma cristalina I presenta una menor higroscopicidad, absorbiendo menos del 0.5% de agua en comparación con la forma cristalina II, la cual absorbe más del 15% de agua sobre el rango de humedad relativa del 0-90%.



Por último, se ilustran datos térmicos por calorimetría diferencial, que se esquematizan en la figura 4, en de donde se concluye que la forma I del cristal anhidro de la sal de ácido málico de N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se funde a aproximadamente 196oC, mientras que la forma cristalina II se funde a 181oC; donde no se observa una pérdida significativa hasta el punto de fusión, indicando la falta de solvente residual y/o agua retenida en los cristales.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

Después de las consideraciones anteriores, se describen las ventajas de la forma I del cristal anhidro de la sal de ácido málico de N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida sobre la forma II del cristal anhidro del mismo compuesto. No obstante, esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud, toda vez que la comparación técnica es realizada entre las formas cristalinas que se reclaman en la solicitud, donde se infiere que la forma I del cristal anhidro de la sal de ácido málico es más ventajosa que la forma II del cristal anhidro para el mismo compuesto, pero en ningún momento se realiza o se observa una comparación respecto a la sal de ácido málico del compuesto de N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida ya revelada en la anterioridad D1.

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, ya que no se muestran las ventajas en las formas I y II cristalinas anhidras de la sal de ácido málico de N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida reclamadas en la actual solicitud, en relación con el mismo compuesto ya divulgado en el documento D1.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia, porque la anterioridad D3 ya divulgaba que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas, tales como: La solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras. También, menciona que el determinar dichas propiedades fisicoquímicas es una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad.

De igual manera, dentro de estos estudios, se investiga habitualmente: (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 253, pág. 2226 y Fl. 254, pág. 2227). Una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl. 255, pág. 2229).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

Por otra parte, es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en el documento D1 ya se divulga la sal de ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y que en el documento D3 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Ver folios 254 a 256). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las formas I y II cristalinas anhidras reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica pues el efecto asociado no fue mostrado en la descripción de la solicitud, toda vez que no se encontró prueba o ensayo alguno que permitiera determinar las ventajas reales de las formas I y II cristalinas de la sal de ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida reclamadas, con respecto a la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida conocida con anterioridad, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad, una pureza más alta y menor higroscopicidad.

Así, una persona del oficio medianamente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en la anterioridad D3 a la sal de ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida divulgada en el documento D1, con el fin de determinar la existencia de las formas I y II cristalinas de la sal de ácido málico, tal como las reivindicadas, y adicionalmente utilizaría las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio ⁽³⁾ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización-recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y

3 Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág. 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc..., con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Por último, el método de preparación de las formas cristalinas I y II de las reivindicaciones 4 y 13 que consiste en combinar el ácido málico con el compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5 - fluoro - 2oxo - 3H - indol - 3 - ilideno)metil] - 2,4 - dimetil -1H - pirrol -3-carboxamida, para posteriormente inducir la cristalización de la sal por una o más condiciones como temperatura inicial y final de cristalización y/o velocidad de enfriamiento y/o siembra o no siembra y/o supersaturación, y/o presencia o no presencia de un precipitante se considera obvio para la persona del oficio medianamente versada en la materia, toda vez que son la simple aplicación de las técnicas de cristalización conocidas en la anterioridad D3 (Fl. 255, pág. 2229; Fl. 257, pág. 371; Fl. 258, pág. 372; Fl. 259, pág. 373 y Fl. 260, pág. 260) a la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida ya conocida en el documento D1.

Visto lo anterior, se advierte que el producto reivindicado carece de nivel inventivo, porque a los ojos de una persona normalmente versada en la materia la obtención de dicho objeto sería obvia a partir del conocimiento brindado por el estado de la técnica.

7.2. Sobre la respuesta del solicitante

Con relación a los argumentos del solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

Como primera medida, el solicitante pide que se tenga en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado pues, además de cumplir con los requisitos de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, permite superar las objeciones realizadas. Esta Oficina, al estudiar el nuevo capítulo reivindicatorio encuentra que no constituye una ampliación de la materia a la solicitud inicial y, por ende, lo aceptó para el correspondiente estudio de patentabilidad.

De otra parte, el solicitante manifiesta que:

"En cuanto a la patentabilidad de las Reivindicaciones 1 y 10, que específicamente reclaman las Formas I y II de la sal del ácido málico del compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, caracterizadas por un patrón particular de difracción de rayos X, me permito resaltar que el arte previo citado nuevamente por el Examinador,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

particularmente D1, revela un amplio número de compuestos, entre los cuales se menciona el compuesto N-[2- (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro- 1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3 - ilideno) metil] - 2,4 - dimetil - 1H - pirro l -3, - carboxamida (Ejemplo 80), adicionalmente incluyendo sales en las que puede existir el compuesto base, dentro de ellas, la sal del ácido málico. Sin embargo, como bien lo reconoce el examinador, las formas cristalinas de la presente invención son novedosas, en tanto que D1 no refiere formas cristalinas ni sus características estructurales particulares.

Sin embargo, y a pesar de lo divulgado en D1, nada en dicho documento habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a investigar diferentes formas cristalinas de dicho compuesto específico, y menos de una de sus sales concretas (la sal de ácido málico). Es improbable que gracias a la información general proporcionada en D1 , pueda predecirse o esperarse una expectativa razonable de éxito en la obtención de formas cristalinas, y sus propiedades particulares. De hecho, es imposible que una persona medianamente versada en la materia pueda predecir con certeza alguna que una nueva forma cristalina, como las reclamadas y caracterizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, pueda siquiera existir". -Subrayas del original-

Al respecto, se aclara al solicitante que si bien cierto que el documento D1 revela una lista considerable de compuestos, también revela de manera específica la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (Fl. 171, pág. 39, compuesto 80 y Fl. 173, pág. 87, líneas 9 a 11). Igualmente, se le advierte que no sólo son las enseñanzas de la anterioridad D1 las que permiten derivar el objeto de la invención, sino la combinación de dicha anterioridad con las enseñanzas del documento D3, en donde es conocido que el desarrollo de polimorfos de un compuesto tipo orgánico con utilidad terapéutica (aplicable a la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida), mediante técnicas de preparación conocidas como la cristalización (Fl. 255, pág. 2229) es una labor rutinaria en el ámbito farmacéutico (Fl. 254, pág. 2227) con el fin de mejorar o variar las propiedades fisicoquímicas o el desempeño de los compuestos como lo son la estabilidad, pureza e higroscopicidad entre otras (Fl. 253, página 2226).

A su vez, el solicitante manifiesta que la anterioridad D3 es únicamente una referencia formal y teórica y que en ningún momento sugiere que la sal del ácido málico de la invención presentada puede presentar dos formas cristalinas. Por lo tanto, la utilización de la mencionada anterioridad es inadecuada, toda vez que "*conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haría obvia toda invención*".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

En relación con lo anterior, este Despacho aclara al solicitante que a pesar de que la Farmacia Remington no menciona expresamente las formas cristalina reclamadas, la relevancia de este libro de texto reside en que contiene las enseñanzas básicas que cualquier persona normalmente versada en la materia conoce en relación con la preformulación, en donde se destaca la obligatoriedad de los estudios de polimorfismo para determinar la forma cristalina más adecuada para obtener materias primas aptas para la producción industrial de formas farmacéuticas que las contienen. Por esto, el mencionado libro de texto citado como la anterioridad D3 es absolutamente relevante para el estudio de la solicitud, ya que contiene enseñanzas que desvirtúan el nivel inventivo del objeto reivindicado. Lo anterior teniendo en cuenta que una persona medianamente versada en la materia técnica en estudio estaría en la obligación de determinar mediante métodos usuales, la forma cristalina más adecuada de la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y producirla mediante las técnicas universalmente conocidas en cristalización que es lo que ocurre con la presente solicitud.

Así mismo, se reitera que en el estado de la técnica (D1) es conocida la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y su efecto farmacológico, el cual es el mismo que se menciona en la presente solicitud, así como la obligación de establecer la mejor forma polimórfica y caracterizarla mediante métodos usuales como lo es la difracción de rayos X, es establecido en el documento D3.

Así las cosas, una persona normalmente versada en la materia, a partir del documento del estado de la técnica más cercano, es decir la anterioridad D1, junto con sus conocimientos y enseñanzas citadas en el documento D3, elaboraría de manera obvia las forma cristalinas I y II de la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida de la presente solicitud.

De otra parte, el solicitante afirma:

“Para el Examinador es fácil concluir que el compuesto y un método para la síntesis del mismo en su forma base, así como sus sales, se encontraban divulgados en D1, y que al aplicar procedimientos rutinarios, podrían ser fácilmente determinadas las dos formas cristalinas desarrolladas en la presente invención, olvidando sin embargo el proceso investigativo necesario para obtener los polimorfos reivindicados.

(...)

Evidentemente, el proceso descrito en D1 no enseña, o siquiera sugiere, las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

condiciones en las que se puede producir la sal del ácido málico, y menos aún, la metodología sintética para obtener formas cristalinas específicas.

De nuevo, el Examinador simplemente se limita a señalar que a la luz del proceso divulgado en D1 para la obtención del compuesto base, y las técnicas generales descritas en D3, la persona medianamente versada en la materia habría desarrollado los métodos específicos aquí reivindicados de manera obvia".

De lo mencionado precedentemente, esta Oficina aclara al solicitante que el método para preparar los cristales de la forma I y II de las reivindicaciones 4 y 13 que consiste en:

- Combinar:
 - El ácido málico
 - La N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
 - Un solvente
- Inducir la cristalización de la sal manteniendo una o más de las siguientes condiciones:
 - Una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización y/o
 - Una velocidad de enfriamiento y/o
 - Siembra o no siembra y/o
 - Una relación de supersaturación y/o
 - La presencia o no presencia de un agente precipitante.

De lo anterior, se observa que el método para preparar los cristales de la forma I y II de las reivindicaciones 4 y 13 se encuentra conformado por pasos que son comúnmente utilizados en los procesos de cristalización, para demostrar lo afirmado se puede citar la anterioridad D3 la cual enseña que *"cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa la solución se hace sobresaturada y el compuesto debe precipitar o cristalizar"* (Fl. 257, pág. 371). De igual manera, dicho documento menciona que *"la velocidad de cristalización ó crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación"* (Ver folio 257, página 371) y que *"el tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante"* (Ver folio 258, página 372). Además se observa que *"el proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química o al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. En ausencia de cristales sembrados, se requiere sobresaturación significativa a través de la formación de núcleos [...] Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con una forma de cristal deseada. A menudo el hábito o la forma de un cristal dado depende en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente (Fl. 260, pág. 2446).

En el mismo sentido, otras referencias bibliográficas de conocimiento común, tal como el libro de texto Helmann⁴ enseña: "Como se establece que todo proceso de transferencia de materia entre fases la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance cierta sobresaturación o que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación va a depender del tipo de sistema que se considere. Podrá ser: a) Por eliminación del solvente, b) Disminución de la temperatura (enfriamiento), c) Agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de otro solvente a soluciones acuosas de sales inorgánicas) d) Por cebado con unas semillas de cristales obtenidos previamente y sólo con el fin de obtener un crecimiento cristalino del mismo tipo de semillas.

Como se puede observar, los pasos enunciados, solos o en combinación, que conforman el método reclamado en las reivindicaciones corresponden a pasos o etapas básicas que se utilizan en la obtención de cristales, lo que hace más palpable para un conocedor de la materia poder diseñar una secuencia de cristalización – recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener la forma cristalina de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, nucleación con o sin semillas, etc., tal como se establece en las referencias bibliográficas que son del conocimiento común para poder finalmente obtener las forma cristalinas I y II del compuesto la sal del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida reivindicadas.

⁴ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

Por lo tanto, este Despacho reitera que, teniendo en cuenta que ya el documento D1 divulgaba la preparación la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida por la reacción del ácido málico con el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y que la anterioridad D3 ya enseña los pasos básicos utilizados universalmente para la obtención de cristales, el método de obtención de las formas cristalinas I y II aquí reclamadas se deriva del estado de la técnica y no tiene altura inventiva.

Por otra parte, si bien es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades deseables, para el presente caso las formas cristalinas reivindicadas son el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador (en este caso preformulador, persona versada en la materia) es determinar si el compuesto de la solicitud puede existir en diferentes formas cristalinas y para esto, tal como se ha venido mencionando, ya existen procedimientos establecidos (Fl. 254, pág. 2227). Una vez que el preformulador determina que la molécula presenta formas cristalinas diferentes (polimorfismo) existen procedimientos con los cuales el preformulador puede prepararlas en cantidades más grandes, en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas (Fl. 255, pág. 2229). Aunque, si bien es cierto que el establecimiento de dichas condiciones requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica, la determinación y control de factores como el solvente utilizado y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química.

Así mismo, luego de obtener las diferentes formas cristalinas, el preformulador procede a identificarlas o caracterizarlas mediante técnicas que son del conocimiento común, tales como patrón de difracción de rayos X, IR, Ramán y ¹³C RMN, y luego se diseña una serie de experimentos para determinar si sus propiedades difieren o no lo suficiente para alterar su comportamiento farmacéutico o biológico (estabilidad, punto de fusión, las gamas de estabilidad térmica, solubilidades, higroscopicidad entre otras) (Fl. 254, pág. 2227 a 2228).

Este trabajo es importante para establecer qué tipo de polimorfos hay que escoger para el desarrollo apropiado de las formulaciones, con el fin de evitar por ejemplo la falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad u otro tipo de transformaciones durante la molienda u otros procedimientos de preparación que alteran las características físicas y biológicas, respuesta farmacológica inadecuada o mala estabilidad química entre otros, que son los problemas comunes y rutinarios que se presentan en la industria farmacéutica (Ver folio 256, página 2231).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

Además, la persona del oficio medianamente versada en la materia con base en sus conocimientos puede variar condiciones de cristalización como presión, temperatura, solventes etc... de manera aleatoria lo que permite obtener diferentes formas cristalinas de las cuales selecciona la(s) forma(s) cristalina(s) deseada(s) de la sal del ácido málico del compuesto -[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida por pruebas de ensayo -error (en este caso la que sea menos higroscópica, más estable y más pura) sin que esto represente una actividad inventiva. (Fl. 255, pág. 2229; Fl. 253, pág. 2226 y Fl. 254, pág. 2227).

Por lo tanto, como se ha venido mencionando, es válido aseverar que la presente solicitud carece de nivel inventivo ya que se refiere a la obtención de un polimorfo mediante un procedimiento básico del conocimiento común (cristalización- recristalización) y su caracterización, que cualquier persona versada en la materia (farmacéutico formulador) debe realizar como una tarea obligatoria dentro de las etapas de preformulación a pesar de que esta labor sea ardua y extensa; particularmente porque es necesaria en el campo farmacéutico, donde la seguridad y eficacia de los fármacos puede depender directamente del reconocimiento de las diferentes formas cristalinas que se puedan encontrar.

Así mismo, el solicitante menciona que *"dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes debe garantizar su protección. El Examinador no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica. En el mundo entero las formas cristalinas específicas son consideradas no-obvias y por ende, materia patentable. [...] Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Despacho debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica"*.

Al respecto resulta preciso puntualizar que aunque los polimorfos reivindicados (Formas cristalinas I y II) no fuesen posibles de predecir este sólo hecho no las hace patentables, porque si bien no se conocían, toda vez que las anterioridades no mencionan expresamente estas formas cristalinas, su obtención no es fruto de una actividad creativa del hombre que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente, ya que el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

polimorfismo es una característica inherente a los compuestos es su capacidad natural para ordenar sus moléculas de un modo muy regular y simétrico dando lugar a diferentes formas cristalinas, por pruebas de ensayo – error variando las condiciones de su entorno, tales como presión, temperatura, secado, solvente, con propiedades fisicoquímicas diferentes entre ellas, tales como como velocidad de disolución, estabilidad térmica, higroscopicidad, pureza entre otras. (Fl. 253)

Lo anterior, indica que aunque la molécula sea capaz de modificar su hábito cristalino en respuesta a un proceso de síntesis y cristalización o recristalización, con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza física y química, su comportamiento cristalino no será objeto de inducción por propósito particular de un investigador ya que si la naturaleza de la molécula no lo permitiera, simplemente ni sería posible obtener otra forma cristalina.

Ahora bien, si los parámetros pueden ser controlables y modificables, el investigador no tiene control sobre el producto (en este caso las formas cristalinas I y II de la solicitud) que se habrá de obtener y tampoco lo puede determinar como resultado de su actividad inventiva, concluyendo que no se puede afirmar que el investigador puede realizar un diseño cristalográfico por su actividad creativa, toda vez que el resultado de este control de variables dependerá única y exclusivamente de la naturaleza de la molécula.

De la misma forma, tampoco se puede afirmar que la actividad creadora reside en el hecho de encontrar formas cristalinas, que no se habían reportado con anterioridad, pues el hecho de haberlas hallado no implica que hubiera sido el resultado de su incidencia directa al establecer un diseño de tipo matemático y físico creado y premeditado con el único fin de reducir la entropía del estado sólido de la sal reivindicada y conseguir su cristalización en un ordenamiento específico, ya que como lo afirma Mc Crone (1965) ⁵ *“en general, el número de formas conocidas para un compuesto dado, es proporcional al tiempo y dinero gastado en la investigación sobre aquel compuesto”* *“Todos los compuestos comunes (y elementos) muestran polimorfismo”*. Y en palabras de Buerger y Bloom (1937) ^{6 (4)} *“el polimorfismo es una propiedad inherente del estado sólido y sólo se presenta sólo bajo condiciones especiales”*. En 1951 Findlay señaló en su libro que *“el polimorfismo: ... es ahora reconocido como un hecho muy frecuente en verdad”*⁷. De tal manera, este Despacho no comparte la opinión del señor solicitante en lo referente a la

5 McCrone WC (1965) In: Fox D, Labes MM, Weissenberg A (eds) Polymorphism in physics and chemistry of the organic solid state, vol 2. Interscience, New York, pp 725 a 727.

6 Buerger MJ, Bloom MC (1937) Z Kristallogr 96:182–200.

7 Findlay AF (1951) The phase rule and its applications, 9th edn. Dover, New York, pp 7–16.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

existencia de una altura inventiva en torno a las formas polimórficas I y II aquí reclamadas.

En cuanto a la afirmación del solicitante según la cual *“el Examinador parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente”*, esta Oficina reitera que, tal como se ha venido exponiendo, la presente invención no goza del requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, requisito *sine qua non* para otorgar una patente de invención.

De otra parte, si bien es cierto que la cantidad de experimentación requerida para verificar y entender la formación de las formas cristalinas de un compuesto puede ser sustancial y extensa no implica un nivel inventivo, puesto que además de ser rutinarios, la generación de un nuevo ordenamiento en el estado cristalino no se funda por la habilidad del investigador para inducir las características del estado sólido de la molécula, debido a que el polimorfismo es la capacidad que presenta un compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino.

Ahora bien, en lo referente a los datos expuestos por el solicitante en donde afirma que se evidencian las características superiores de las formas cristalinas reivindicadas, este Despacho recalca al solicitante que el resultado obtenido en la presente solicitud (formas cristalinas I y II de la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida relacionadas con una mayor estabilidad térmica, menor higroscopicidad y una alta pureza) no es sorprendente, ni inesperado para la persona medianamente versada en la materia, ya que si bien es cierto que el documento D1 no insinúa ni sugiere la presencia de las formas cristalinas anhidras I y II de la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida es obvio para un experto medio con conocimientos en el arte (evidenciados en el libro de texto citado D3, Farmacia de Remington), que una vez se ha determinado que un compuesto presenta polimorfismo se procede a preparar las diferentes formas cristalinas por métodos convencionales, caracterizarlas por técnicas conocidas (patrón de difracción de rayos X, calorimetría etc.) y por último, determinar las características de cada forma cristalina, como por ejemplo la estabilidad térmica, la higroscopicidad y pureza entre otras, lo cual debe quedar claro no se considera un resultado patentable porque es el normal resultado obtenido de pruebas habituales por ensayo y error.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

De la misma manera, no hay un efecto diferente o mejorado de la sal del ácido málico del compuesto N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, puesto que tanto la forma conocida de este compuesto en D1 como los polimorfos de la actual solicitud presentan la misma actividad terapéutica (inhibidores de la enzimas PK) donde lo único que cambia son sus propiedades fisicoquímicas como ocurre con todos los polimorfos y es ampliamente divulgado en D3, debido a que las formas cristalinas se conforman de manera diferente entre ellas, por lo que este cambio en los parámetros fisicoquímicos de una forma cristalina a otra o con respecto a su forma amorfa era de esperarse para la persona normalmente versada en la materia.

Adicionalmente, esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud, porque la comparación técnica se realiza entre las formas cristalinas que se reclaman en la solicitud de donde se infiere que la forma I del cristal anhidro de la sal de ácido málico es más ventajosa que la forma II del cristal anhidro para el mismo compuesto, pero no se realiza una comparación con respecto a la sal de ácido málico del compuesto de N-[2 (dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida ya conocida en el estado de la técnica, específicamente revelada en D1.

Por último, en relación con el argumento del solicitante donde asevera que *"la presente invención ha sido concedida en numerosas jurisdicciones, como se demuestra en el listado adjunto"*, este Despacho aclara que el análisis de una patente de invención debe realizarse para cada caso en concreto, teniendo en cuenta sus antecedentes y la legislación vigente al momento y lugar en que se efectúe la solicitud; por tal motivo, la concesión de una patente de invención en un país no determina la concesión automática en otro, aún más atendiendo al principio de territorialidad de la ley, el cual expresa que los derechos de propiedad industrial se circunscriben al entorno geográfico en el que se concedieron, gozando de autonomía cada país para efectos del examen de patentabilidad.

Finalmente, se concluye que en esta solicitud no se propone ningún avance inesperado a la ciencia presente, ni se soluciona un problema persistente en la técnica actual; por el contrario, todos los principios expuestos son del conocimiento del técnico de nivel medio versado en la materia y resultan obvios para las personas medianamente conocedoras del arte y, por lo tanto, es posible concluir que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79 4 2 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT 04 002781

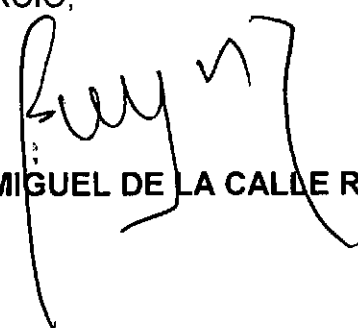
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "CRISTALES QUE INCLUYEN UNA SAL DE ÁCIDO MÁLICO DE N-[2(DIETILAMINO)ETIL]-5-[(5-FLUORO-2OXO-3H-INDOL-3-ILIDENO)METIL]-2-4-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES DE ÉSTA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de la sociedad PHARMACIA & UPJOHN COMPANY., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE 30 DIC. 2011
Dada en Bogotá D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Diagonal 34 No. 5 - 28
Bogotá D.C.

Elaboró: Mario Andrés Carvajalino. *MAC*
Revisó: Doris Elena Polo C. *DEP*
Revisó: José Luis Salazar L. *JLS*
Aprobó: José Luis Londoño F. *JLF*