

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No 5-83 5º. PISO
www.lloreda.com.co

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-129153-00008-0000

Fecha: 2009-09-29 16:47:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSRESRECU Folios: 22

Re: **P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención para "SAL DE ÁCIDO FOSFÓRICO DE UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV".-Clase C07D 487/04.-Expediente número 05-129.153.-**

1. **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá, para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **MERCK & CO., INC.-** organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución **Nº 44351**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 31 de Agosto de 2009 y notificada por Edicto fijado el 9 de Septiembre del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, **en particular para la reivindicación 20 de dicha solicitud.**

2. **FUNDAMENTO MI RECURSO EN LOS SIGUIENTES HECHOS:**

- (1) Por medio de la Resolución **Nº 44351** se ha negado el privilegio de patente solicitado para la invención de la referencia, con base en una alegada falta de novedad de la solicitud, teniendo en cuenta la existencia del documento **W003004498 (D1)**.
- (2) La lectura de la referida Resolución **Nº 44351** demuestra la equivocada interpretación de las anterioridades que se ha dado por parte de éste Despacho, así como la falta de consideración del aporte que brinda al estado del arte la presente invención, al igual que de las características particulares que esta posee.
- (3) De la lectura de la Resolución impugnada, es igualmente claro que ese Despacho no repara en los argumentos esgrimidos en mi memorial de 2 de Julio de 2009, los cuales establecieron de forma incontrovertible la novedad de la solicitud denegada, por lo que afirma que *"al comparar elemento por elemento, es claro que D1 ya revelaba todos los elementos característicos (estructura, sal,*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

exhaustiva de todas las formaciones sólidas de dichos compuestos, toda vez que no se puede tener de ninguna manera certeza de las posibilidades de cristalización de un compuesto particular.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a la Novedad de una solicitud de patentes⁵:

'Se aclara, que la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman una invención, pudiendo incluso ser conocidos algunos o todos de tales componentes, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente ya que toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento.'

A la luz de esta indicación claramente aún cuando la forma base libre del 4-oxo4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro [1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5 trifluorofenil)butan-2-amina fuera revelada en D1, y dicho documento indique la existencia de sales de ácidos inorgánicos de los compuestos allí enseñados, la combinación de elementos particulares que conforman la invención reclamada en la reivindicación 20 de la solicitud denegada no son anticipados por D1, toda vez que dicho documento **no presenta de manera específica un producto que reúna todas y cada una de las características del monohidrato cristalino reclamado en dicha reivindicación 20**, es decir, no presenta una sal de dihidrogenofosfato de la 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6dihidro[1,2,4]triazolo[-4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2 amina que sea un monohidrato cristalino, cuya curva endotérmica de fusión por DSC presente una temperatura de inicio de 209.6°C, un pico de 213,2°C y una entalpía de 293,6 J/g.

En relación con lo anterior me permito señalar que de la atenta lectura del documento D1 se concluye que **dicho documento no considera de forma particular ninguna forma sólida específica, es decir, el documento D1 revela de manera general compuestos de los cuales no se especifica si son o no cristalinos, si son o no hidratos y en el caso de ser cristalinos cual es su estructura particular.**

De igual forma, dentro de la doctrina de patentes en la Comunidad Andina es ampliamente aceptado que aún si algunas de las características de la invención son reveladas esto no puede considerarse como una afectación de la novedad a menos que el objeto de la invención se identifique completamente dentro de las enseñanzas de la anterioridad, y pueda ser realizado en su totalidad a partir de

5 Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 089-IP-2008

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

estas, tal como lo señala el Dr. Alejandro Ponce Martínez⁶:

"Sin embargo, incluso si todas las características técnicas divulgadas eran conocidas, pero su combinación aporta una solución diferente a las previas, resolviendo un problema técnico -no zanjado previamente con esta solución-, existe indudablemente novedad. Documentos anteriores que describen cierto producto o un procedimiento para su obtención no pueden, en forma alguna, ser concluyentes para negar la novedad. La disponibilidad pública que se exige que exista en el estado de la técnica para que la invención carezca de novedad debe ser tal que, en la divulgación previa, el invento objeto de la patente controvertida debe haber sido descrito de forma que se identifique con aquel que es objeto de la nueva patente y que permita que la invención sea puesta en práctica'.

Para el caso que nos compete, claramente las revelaciones realizadas por el citado documento D1 no enseñan de ninguna manera una materia totalmente identificable (es decir idéntica) a la que es reclamada por la reivindicación 20 de la solicitud denegada, ni mucho menos permitirían reproducir dicha materia, toda vez que el documento D1 no indica como obtener específicamente este monohidrato cristalino. Adicionalmente, la solicitud denegada resuelve el problema de la baja estabilidad física y química de compuestos relacionados, que ni si quiera es planteado por el citado documento, y lo hace de una manera que no es revelada ni insinuada dentro de D1.

Así mismo, dentro de la Comunidad Andina de Naciones es un hecho aceptado que una divulgación general no puede considerarse como afectación para la novedad de una realización específica que pueda estar contenida dentro de dicha divulgación. Este hecho es particularmente abordado por el Manual Andino para el Examen de solicitudes de patente, importante publicación que es el resultado del esfuerzo conjunto de las oficinas nacionales de patentes de los cinco Países Miembros de la Comunidad, con el apoyo de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, la Oficina Europea de Patentes y la Secretaría General de la Comunidad Andina, cuyo propósito principal es el de armonizar los procesos y prácticas llevadas a cabo en la tramitación de patentes en la subregión andina cuando señala que:

'La descripción de un ejemplo específico destruye la novedad de una reivindicación genérica que incluya esta descripción, pero una descripción genérica no destruye normalmente la novedad de un ejemplo específico que caiga dentro de dicha descripción genérica'.

6 Ponce Martínez, Alejandro, "El Análisis Pericial de Novedad y Nivel Inventivo En Patentes", Derechos Intelectuales, Volumen 14 Asociación Interamericana de Propiedad Industrial, Editorial Astrea de Alfredo y Ricardo de Palma, Buenos Aires, 2008, páginas 73 a 88.

7 Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

'Una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa'.

C
1
Consecuentemente, aún cuando el documento D1 indique de forma general que existen 'sales farmacéuticamente aceptables' de los compuestos allí revelados, y que dichas sales pueden ser cristalinas y pueden presentar hidratos, esta revelación no permite anticipar que un monohidrato cristalino específico de una sal particular que esté cobijada bajo esta alusión, y mucho menos un monohidrato cristalino de dicha sal que tiene unas características calorimétricas particulares.

[...] Ahora bien, sobre la caracterización de los sólidos cristalinos, la Resolución impugnada bajo el acápite '*Respuesta a los argumentos del solicitante*', señala que '*Cabe anotar, que la mera caracterización del hidrato cristalino de la sal del compuesto de fórmula (I), no le otorga novedad al objeto solicitado, pues se trata de una simple caracterización por métodos de difracción de rayos X o por resonancia magnética nuclear.*

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que esta afirmación se constituye claramente en una mala interpretación de la invención denegada, y en general de los conocimientos técnicos básicos y de la doctrina de patentes.

C
1
En este sentido, me permito señalar que el solicitante no está declarando que la materia reclamada sea nueva por el solo hecho de que se ha caracterizado por técnicas particulares, sino que los datos de caracterización proporcionados son la manera más adecuada de describir la invención y de diferenciarla del estado de la técnica.

Para ilustrar de manera sencilla este hecho me permito hacer referencia a un ejemplo muy general que, guardadas las debidas proporciones, permite ver la relevancia y pertinencia de los datos de caracterización suministrados. Si una primera solicitud de patente revelara por ejemplo un automóvil convencional de 4 puertas, el hecho que una solicitud posterior incluyera las medidas de las dimensiones de este mismo vehículo no brindaría novedad a dicha segunda solicitud, toda vez que hace referencia a un objeto idéntico, sólo que descrito más detalladamente. Sin embargo, si esta segunda solicitud estuviera referida a una camioneta, la cual es a todas luces distinta que un automóvil, una manera adecuada de señalar esta diferencia, sería hacer referencia a dichas medidas de las dimensiones, la cuales probarían de forma irrefutable que la segunda solicitud tiene como materia un objeto totalmente diferente.

Así mismo, la alusión a los datos de caracterización de estado sólido del monohidrato cristalino de la invención no son los que confieren novedad *per se*, sino

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 36973

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

C

que son una manera de caracterizar de forma completa la invención y permitir distinguirla de lo anteriormente revelado. Como se ha discutido previamente en este mismo escrito el documento D1 no revela de forma particular un objeto idéntico al que es reclamado por la reivindicación 20 de la solicitud denegada, por lo que dichos datos de caracterización del estado sólido no se constituyen en una descripción más detallada de un objeto conocido, sino en una prueba fehaciente de las diferencias existentes entre el arte previo y la invención.

En vista de todo lo anteriormente discutido me permito señalar que es un hecho evidente que la materia reclamada por la reivindicación 20 de la solicitud denegada no está contenida dentro de las enseñanzas generales del documento D1, toda vez que dicho documento no revela de forma específica un sólido cristalino correspondiente a una sal monohidratada de dihidrogenofosfato de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro [1,2,4] triazolo [4,3a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina, la cual posee un patrón calorimétrico particular, sino que dicho documento brinda descripciones generales de compuestos similares, sin indicar de ninguna manera que tipo de estructura sólida poseen".

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

1. NORMA APLICABLE

C

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

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

2. EL CASO EN ESTUDIO

Examinadas nuevamente las actuaciones administrativas que cursan en el presente expediente se encuentra que la solicitud se refiere a una sal de ácido fosfórico del compuesto 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina, un hidrato o el monohidrato cristalino de la misma.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 005223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

Una sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula I o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma o el monohidrato cristalino del mismo, composiciones farmacéuticas que lo contienen y el procedimiento para prepararlo.

El problema planteado es la necesidad de la sal de ácido fosfórico monohidratada cristalina del compuesto de fórmula I.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el procedimiento de obtención del monohidrato cristalino de la sal del ácido fosfórico del compuesto de fórmula I.

Mediante Resolución No. 44351 de 31 de agosto de 2009 la Superintendencia de Industria y Comercio resolvió negar la solicitud referenciada, en razón a que no cumple con el requisito de novedad, no ajustándose a lo dispuesto por el artículo 16 del ordenamiento jurídico andino.

Para impugnar la decisión adoptada, argumenta la recurrente que este Despacho no reparó en los argumentos esgrimidos en el memorial del 2 de Julio de 2009 los cuales establecieron de forma incontrovertible la novedad de la solicitud denegada. La recurrente expone algunos argumentos técnicos que considera procedentes para afirmar que sin lugar a dudas la materia revelada en la reivindicación 20 de la invención denegada, es merecedora del privilegio de patente solicitado.

Afirma la recurrente, que "el monohidrato cristalino de la reivindicación 20 no está de ninguna manera revelado en el documento D1...la mencionada reivindicación 20 está dirigida específicamente a una sal sólida cristalina monohidratada que posee características calorimétricas particulares. Mientras el documento D1 hace referencia a β -amino tetrahidroimidazo (1,2-A) pirazinas y tetrahidrotriazolo (4,3-A) pirazinas que inhiben la dipeptidil peptidasa, revelando así un amplio número de compuestos cubiertos bajo el alcance de dicha fórmula general. A pesar de que D1 revela el compuesto en forma de base libre (sólo uno entre otros 33 compuestos) de ninguna manera revela una sal de dihidrogenofosfato de dicho compuesto y mucho menos un monohidrato cristalino de esta sal con un comportamiento calorimétrico particular como la que es reclamada por la reivindicación 20 de la presente solicitud".

Este Despacho difiere de la recurrente en cuanto a los argumentos técnicos expuestos y reitera que el documento D1 sí muestra de manera clara e inequívoca que la materia de la reivindicación 20 carece de novedad. En efecto, según la normativa vigente (artículo 16 de la decisión 486) el estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio. En este caso, el

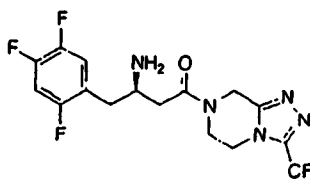
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223,

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

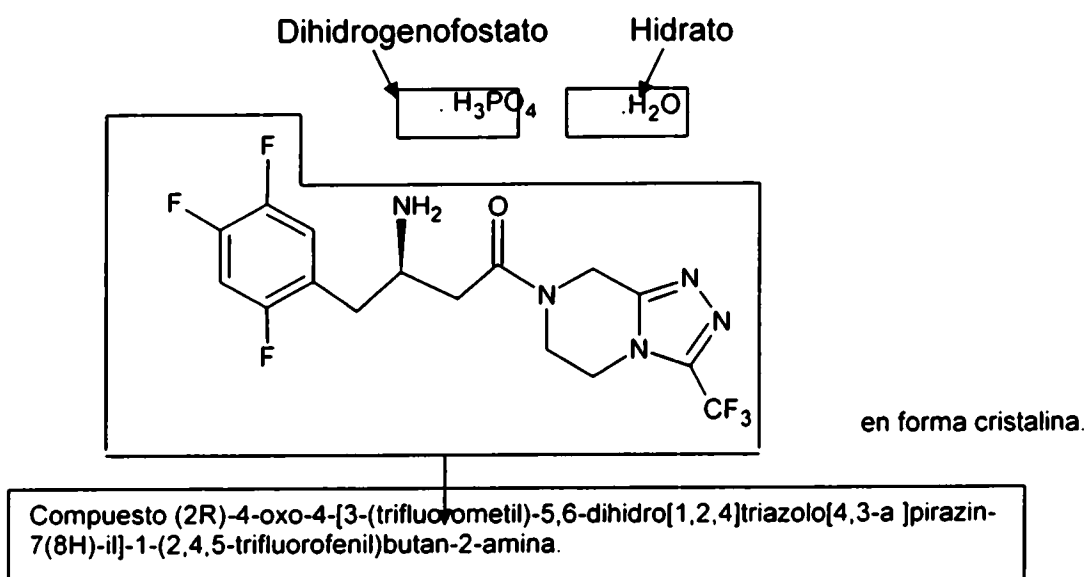
Rad. PCT 05 129153

monohidrato cristalino de la sal dihidrogenofosfato del compuesto 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil) butan-2-amina reclamado en la reivindicación 20 de la presente solicitud se encuentra descrito de manera concreta y específica tal y como se demuestra a continuación:



D1 enseña: El compuesto: (Ver folio 105, página 55, último compuesto), el cual forma la sal farmacéuticamente aceptable con ácido fosfórico (ver folio 104, página 10, líneas 8 y 13) y que se encuentra químicamente representado por la fórmula H_3PO_4 . Dichas sales pueden existir en forma de hidratos y su forma cristalina (ver folio 103, página 9, líneas 27 y 32 a 35).

Finalmente al realizar las sustituciones respectivas encontramos el monohidrato cristalino de la sal dihidrogenofosfato del (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina y que corresponde a la estructura :



Con todo lo anterior, se demuestra que al realizar la comparación de elemento por elemento, es decir de las características técnicas esenciales del monohidrato cristalino reclamado en la reivindicación 20 con las características técnicas esenciales divulgadas en D1, se advierte que dicha anterioridad describe de manera

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

clara y explícita la misma materia que se reclama como nueva e inventiva en la presente solicitud. De esta manera, el monohidrato cristalino reclamado en la presente solicitud carece de novedad.

En cuanto a la caracterización de dicho monohidrato cristalino por exploración con escaner de calorimetría diferencial (DSC), en este caso al no ser dicho monohidrato nuevo, dicha caracterización es de por sí una propiedad inherente de la forma cristalina monohidrato reclamada que no le proporciona novedad.

Por otra parte, no es cierto que la única sal divulgada es la clorhidrato. En este sentido cabe aclarar que la divulgación de un documento no solo esta basada en los ejemplos como equivocadamente la recurrente afirma, sino en toda la información que divulga, y los ejemplos sirven para explicar con más detalle la invención, más no la limitan. Esto se hace evidente de acuerdo a la comparación que realizó este Despacho anteriormente, en donde se observa que la forma cristalina del monohidrato de la sal dihidrogenofosfato del compuesto (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil) butan-2-amina reclamada se encuentra cobijada dentro del alcance de D1.

Por otra parte, la recurrente resalta que la materia objeto de la invención en la reivindicación 20 de la presente solicitud de patente se diferencia de las enseñanzas de D1 en los siguientes aspectos:

- Posee un contraión diferente al de la sal específica del mismo compuesto revelada en dicho documento (es decir su composición química es diferente, su fórmula condensada es $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$ contrario a la sal revelada en D1 cuya fórmula condensada es $C_{16}H_{16}F_6N_5O_5 \cdot Cl$).
- Es un monohidrato cristalino (es decir contiene dentro su estructura química una molécula de agua lo que hace que su composición sea distinta).
- Posee un comportamiento calorimétrico particular (lo que implica que es un sólido cristalino específico).

Es importante aclarar a la recurrente que en relación con lo afirmado anteriormente, no hay ninguna diferencia entre D1 y la materia reclamada, porque:

- En D1 no solo se revela sal clorhidrato como lo afirma la recurrente. También D1 en su descripción divulga de manera específica que el contraion que forma la sal inorgánica del compuesto corresponde a la del ácido fosfórico el cual se encuentra claramente divulgado en el folio 104, página 10, línea 13 y que posee la fórmula estructural H_3PO_4 , para obtener finalmente la sal dihidrogenofosfato del compuesto (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223,

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

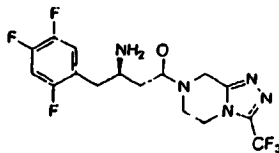
Rad. PCT 05 129153

dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina.

- En D1 también se revela que dicha sal puede existir en forma de hidrato (en este caso el monohidrato es un hidrato) en forma cristalina (ver folio 103, página 9, líneas 32 a 34) por lo cual finalmente se obtendría la forma cristalina del compuesto de fórmula condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$, que corresponde al reclamado en la solicitud.
- Y por último al no ser dicho monohidrato cristalino nuevo, la determinación de parámetros como el comportamiento calorimétrico, no le restablece la novedad, pues dicho compuesto en forma cristalina ya era conocido en el estado de la técnica y esta determinación es una propiedad intrínseca de este.

Continúa afirmando la recurrente, que D1 no proporciona indicaciones particulares con respecto a cuales de dichas sales o compuestos pueden cristalizar, cuales de ellos cristalizan como hidratos y mucho menos revela ningún resultado de caracterización de estado sólido particular que permita diferenciar de forma específica cuáles sólidos son cubiertos por el alcance de dicha invención.

Sobre el particular, se le aclara a la recurrente que D1 sí indica en la descripción que los compuestos de fórmula I, entre ellos el que se encuentra específicamente



divulgado que corresponde al de fórmula básico, las sales del mismo pueden prepararse por reacción con ácidos inorgánicos como el fosfórico (H_3PO_4) y encontrarse en forma de hidratos (en este caso el monohidrato es un hidrato) en forma cristalina. La caracterización, como ya se dijo anteriormente es una propiedad intrínseca de la forma cristalina que no le restablece la novedad, pues su estructura ya era conocida.

Argumenta la recurrente en cuanto al señalamiento general que realiza el documento D1 con respecto a la existencia de sales en forma cristalina, que no existe certeza con respecto a si un compuesto puede ser cristalizado o no y de que manera va a ocurrir esta cristalización, toda vez que muchos compuestos en forma de sal son amorfos y muchos otros cristalizan atrapando solvente dentro del cristal (por ejemplo hidratos). Afirma que, la mayoría de solvatos son materiales cristalinos mientras que los materiales anhidros pueden ser tanto amorfos como cristalinos, esto debido a que en muchos casos la molécula de solvente atrapada juega un papel fundamental en la estructura del sólido, permitiendo la unión de las moléculas a través de puentes de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

hidrógeno. La molécula de agua es fundamental en la formación del cristal y por lo tanto sería de esperarse que el compuesto anhidro fuera amorfo y presentara propiedades físicas totalmente distintas. Por lo tanto no se puede suponer de forma general que todas las sales de un compuesto serán cristalinas y mucho menos tener certeza que dichas sales se incluirán dentro de la estructura de moléculas de solvente.

En relación con lo anterior, si bien es cierto que no se sabe si un determinado compuesto puede ser cristalizado o no, formar hidratos o no o que tipo de hidratos puede formar, D1 sí describe que los compuestos de fórmula I entre ellos el específicamente divulgado como el 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina y sus sales (en este caso la conformada con el ácido fósforico,) pueden existir en más de una estructura cristalina y también estar en forma de hidratos. Es decir, en la descripción ya es conocido que dichos compuestos tienen la capacidad de formar hidratos (teniendo en cuenta que el monohidrato es un hidrato) en forma cristalina. Por lo anterior, el monohidrato cristalino reclamado en la solicitud se encuentra cobijado dentro del alcance de D1 y no es nuevo como ya se explicó en los puntos anteriores.

La recurrente hace énfasis en que es evidente que un sólido cristalino correspondiente a una sal particular monohidratada no puede de ninguna manera considerarse como idéntico al compuesto base del cual proviene o a otra sal de dicho compuesto o incluso a la misma sal anhidra, toda vez que son sustancias químicamente distintas (tienen fórmulas moleculares diferentes y por lo tanto composiciones distintas, la sal anhidra tendría la fórmula condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P$, mientras que el monohidrato sería $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$ y por lo tanto poseen comportamientos fisicoquímicos y estructuras sólidas tridimensionales diferentes. Por lo tanto D1 no señala de manera exhaustiva todas las formaciones sólidas de dichos compuestos, toda vez que no se puede tener de ninguna manera certeza de las posibilidades de cristalización de un compuesto particular. D1 no presenta de manera específica un producto que reúna todas y cada una de las características del monohidrato cristalino en dicha reivindicación 20, ni revela ninguna forma sólida específica si son cristalinos o no, si son hidratos o no y si son cristalinos cual es su estructura particular. Tampoco indica como obtener específicamente este monohidrato monocristalino. Además la sal monohidrato de la presente solicitud resuelve el problema de la baja estabilidad física y química que ni siquiera es planteado por dicha anterioridad.

De acuerdo con lo anterior, este despacho ratifica que si bien es cierto que las sales anhidras de un compuesto con respecto a su forma monohidrato poseen

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

comportamientos fisicoquímicos y estructuras tridimensionales diferentes, D1 si revela los compuestos de fórmula I dentro de los cuales específicamente se encuentra el compuesto 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina y sus sales en forma sólida (entre ellas la formada con el ácido fosfórico, en este caso la dihidrogenofostato la cual presenta la fórmula condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P$) pueden existir en forma de hidratos (teniendo en cuenta que el monohidrato es un hidrato) por lo cual finalmente se obtendría el compuesto de fórmula condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$ en forma cristalina. Por lo tanto, D1 si enseña las características que conforman el monohidrato reclamado en la reivindicación 20. El hecho que dicha anterioridad no enseñe la manera de obtenerla no es un argumento válido para considerarlo como nuevo, ya que la patentabilidad un producto (en este caso del monohidrato cristalino reclamado en la actual solicitud) no depende de la forma como se obtiene, ya que pueden existir muchas maneras para obtener un compuesto que no es nuevo. En cuanto a las ventajas técnicas señaladas por el solicitante no son tenidas en cuenta, debido a que el objeto de la invención se objetó por falta de novedad y no de nivel inventivo.

En cuanto a la caracterización de sólidos cristalinos manifiesta la recurrente que esta es la manera más adecuada de describir la invención y diferenciarla del estado de la técnica. Los datos de caracterización del estado sólido no constituyen una descripción más detallada de un objeto conocido, sino una prueba de las diferencias existentes entre el arte previo y la invención.

Se le aclara al recurrente que si bien es cierto que la caracterización de sólidos cristalinos es la manera más adecuada de describir la invención y diferenciarla del estado de la técnica, en este caso dicha caracterización no puede ser considerada como una diferencia con respecto al estado de la técnica, ya que el monohidrato cristalino de la sal dihidrogenofosfato compuesto 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina era conocido en D1, y dicha caracterización corresponde a una propiedad intrínseca del compuesto que no le restablece la novedad.

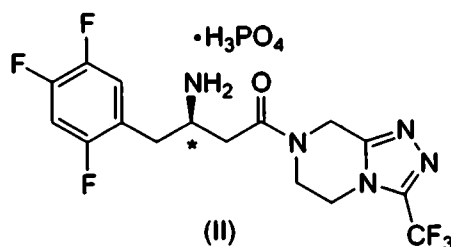
Por lo anteriormente expuesto, se reitera que la materia contenida en la reivindicación 20 no cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

enantiómero y monohidrato cristalino) del compuesto reivindicado, y, por lo tanto destruye su novedad".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se puede afirmar sin lugar a dudas que la materia revelada por el solicitante en la **reivindicación 20** de la invención denegada, es merecedora del privilegio de patente solicitado ya que, contrario a la posición de esa Oficina, dicha materia sí cumple con el requisito de novedad tal como es exigido en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000, como a continuación me permito demostrar.

(4) El monohidrato cristalino de la Reivindicación 20 no esta de ninguna manera revelado en el documento D1.

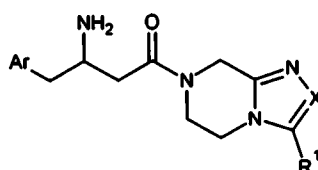
La solicitud denegada en su reivindicación 20 se refiere específicamente al monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato del inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DP-IV) el 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina que corresponde a la siguiente fórmula:



caracterizado por exploración con escáner de calorimetría diferencial (DSC), fundiendo de forma endotérmica con una temperatura de inicio de 209.6 °C, un pico de temperatura de 213.2 °C, y una entalpía de 293.6 J/g.

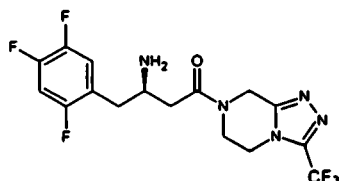
Esto implica que la mencionada reivindicación 20 está dirigida específicamente a una sal sólida cristalina monohidratada que posee características calorimétricas particulares.

Por su parte, el documento **D1** hace referencia a β -amino tetrahydroimidazo (1,2-A) pirazinas y tetrahydrotriazolo (4,3-A) pirazinas que inhiben depeptidil peptidasa, las cuales se agrupan en la fórmula general (I):



revelando así un amplio número de compuestos cubiertos bajo dicha fórmula general.

Ahora bien, en la impugnada Resolución se resalta que "al comparar elemento por elemento por elemento la solicitud con D1, se encuentra que el antecedente revela de manera específica el mismo compuesto de fórmula (I):



así como sus dos isómeros ópticos debido a la presencia de centros asimétricos, la sal de ácido fosfórico y sus hidratos, en forma cristalina en forma sólida."

Sin embargo, me permito señalar al Despacho que esta afirmación es imprecisa toda vez que si bien el documento **D1** efectivamente revela dicho compuesto en forma de base libre (sólo uno entre otros 33 compuestos), de ninguna manera revela una sal de dihidrogenofosfato de dicho compuesto, y mucho menos un monohidrato cristalino de esta sal con un comportamiento calorimétrico particular, como la que es reclamada por la reivindicación 20 de la presente solicitud.

De esta forma, con respecto a las sales de los compuestos revelados, el documento **D1** sólo indica que "Cuando un compuesto de la presente invención es básico, pueden ser preparadas sales a partir de ácido no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, acético, bencensulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Particularmente se prefieren ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico" (página 10, líneas 8 a 15, D1), pero las únicas sales específicamente reveladas son clorhidratos (ver ejemplos páginas 37 a 48 de D1).

Adicionalmente, el citado documento **D1** indica de forma general que considera "las sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos allí revelados, y enseña de forma particular la sal de clorhidrato del mencionado 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (ejemplo 7, página 46, D1). Sin embargo, ningún

aparte de **D1** hace referencia específica a una sal de dihidrogenofosfato de dicho compuesto, **ni de manera concreta a un monohidrato cristalino de dicha sal que presente una curva endotérmica de fusión medida en DSC con una temperatura de inicio de 209,6°C, un pico de 213,2°C y una entalpía de 293,6 J/g como la que se revela en la reivindicación 20 de la solicitud denegada.**

En relación con lo anterior me permito resaltar que el documento **D1** sólo indica de manera general *"Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y pueden también estar en forma de hidratos"* (página 9, líneas 32 a 34, D1), pero no brinda ninguna información adicional sobre los sólidos obtenidos, ni si dichos sólidos son o no cristalinos. Adicionalmente, **ninguno de los ejemplos específicamente revelados dentro de las páginas 37 a 48 del mencionado documento corresponde a una sal cristalina de dihidrogenofostato, y mucho menos al monohidrato reclamado por la reivindicación 20 de la solicitud denegada.**

En este sentido me permito resaltar que la materia que es objeto de la mencionada reivindicación 20 de la presente solicitud se diferencia de las enseñanzas de **D1** en los siguientes aspectos:

- a. posee un contraión diferente al de la sal específica del mismo compuesto revelada en dicho documento (es decir su composición química es diferente, su fórmula condensada es $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$, contrario a la sal revelada en D1 cuya fórmula condensada es $C_{16}H_{16}F_6N_5O_5Cl$);
- b. es un monohidrato cristalino (es decir contiene dentro de su estructura una molécula de agua, lo que hace que su composición sea distinta); y
- c. posee un comportamiento calorimétrico particular (lo que implica que es un sólido cristalino específico).

(5) **La novedad de la reivindicación 20 de la solicitud denegada, según los criterios del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina de Naciones.**

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a la Novedad de una solicitud de patente¹:

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 089-IP-2008

132
137

"El Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP), según los cuales "la falta de novedad de una invención se configurará si su objeto deriva clara, precisa y directamente del estado de la técnica, y si en éste son conocidas todas las características de aquélla.""

En relación con lo anterior me permito señalar que es claro que ese Despacho de forma errónea considera que todos los hidratos de las sales en forma cristalina del compuesto en mención estarían enseñados en **D1**. Sin embargo, **dicho documento no proporciona indicaciones particulares con respecto a cuales de dichas sales o compuestos pueden cristalizar, cuales de ellos cristalizan como hidratos, y mucho menos revela ningún resultado de caracterización de estado sólido particular que permita diferenciar de forma específica cuáles sólidos son cubiertos por el alcance de dicha invención.** Por lo tanto, dicho documento no revela de manera "clara, precisa y directa" el objeto reclamado en la mencionada reivindicación 20 de la solicitud denegada.

Por otro lado, en relación con el señalamiento general que realiza el documento **D1** con respecto la existencia de sales en forma cristalina, me permito resaltar que, como sería claro dentro del campo técnico de la invención, no existe certeza con respecto a si un compuesto puede ser cristalizado o no, y de que manera va a ocurrir esta cristalización, toda vez que muchos compuestos en forma de sal son amorfos, y muchos otros cristalizan atrapando solvente dentro del cristal (en el caso en el cual dicho solvente sea agua se denominarán hidratos). De esta forma, un hidrato se constituye **en una forma sólida totalmente diferente al compuesto original sin el solvente atrapado.** Tan es así, que en general la mayoría de los solvatos son materiales cristalinos, mientras que los materiales anhidros pueden ser tanto amorfos como cristalinos². Esto es debido a que en muchos casos la molécula de solvente atrapada juega un papel fundamental en la estructura del sólido, permitiendo la unión de las moléculas a través de puentes de hidrógeno.

Para ilustrar este hecho me permito referirme al monohidrato del yoduro de 8-hidroxi-1-metil-quinolonio, en el cual la molécula de agua atrapada en el cristal forma un puente de hidrógeno intermolecular entre el anillo y el yodo, permitiendo el empaquetamiento cristalino³:

² Hsien-Hsin Tung, Edward L. Paul, Michael Midler, James A. McCauley "Crystallization of Organic Compounds An Industrial Perspective". John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2009, Página 32.

³ P. Barczyn'ski et al. / Journal of Molecular Structure 791 (2006) 106-110.

Sumado a lo anterior, la persona versada en la materia reconocería de igual forma que pueden existir hidratos con diferentes relaciones estequiométricas compuesto-solvente, lo que implica propiedades físicas totalmente diferentes. Una prueba de esto lo constituye la tabla siguiente que muestra distintos hidratos de la oxifenbutazona, los cuales presenta una mayor o menor velocidad intrínseca de disolución según sea dicha relación estequiométrica en el cristal⁴:

Table 1.4 Intrinsic dissolution rates of the crystal forms of oxyphenbutazone^a

Sample	^b Intrinsic dissolution rate ^b ($\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$)
Solvate C	21.05 $\pm$ 0.02
Solvate B	18.54 $\pm$ 0.47
Anhydrate	14.91 $\pm$ 0.47
Hemihydrate	17.01 $\pm$ 0.78
Monohydrate	9.13 $\pm$ 0.23

^a Reproduced from A. P. Litter and J. G. von der Walt, *J. Pharm. Sci.*, 77, 1047 (1988)

^b Mean $\pm$ range of uncertainty of two determinations

En vista de lo anterior, es evidente que un sólido cristalino correspondiente a una sal particular monohidratada no puede de ninguna manera considerarse como idéntico al compuesto base de la cual proviene, o a otra sal de dicho compuesto, o incluso a la misma sal anhidra, toda vez que son sustancias químicamente distintas (tienen fórmulas moleculares diferentes, y por lo tanto composiciones distintas, la sal anhidra tendría como fórmula condensada $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_5\text{P}$, mientras que el monohidrato sería $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_5\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$), y por lo tanto poseen comportamientos fisicoquímicos y estructuras sólidas tridimensionales completamente diferentes.

Consecuentemente, aún cuando el documento **D1** señale que las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos allí revelados pueden ser cristalinas y pueden corresponder a hidratos, dicha alusión no puede considerarse exhaustiva de todas las formaciones sólidas de dichos compuestos, toda vez que no se puede tener de ninguna manera certeza de las posibilidades de cristalización de un compuesto particular.

⁴ Alexander Taylor, Florence, D. Attwood, "Physicochemical principles of pharmacy" 4th edition, Pharmaceutical press, London, 2006. Páginas 19 y 21.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a la Novedad de una solicitud de patente⁵:

"Se aclara, que la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman una invención, pudiendo incluso ser conocidos algunos o todos de tales componentes, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente ya que toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento."

A la luz de esta indicación claramente aún cuando la forma base libre del 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina fuera revelada en **D1**, y dicho documento indique la existencia de sales de ácidos inorgánicos de los compuestos allí enseñados, la combinación de elementos particulares que conforman la invención reclamada en la reivindicación 20 de la solicitud denegada no son anticipados por D1, toda vez que dicho documento **no presenta de manera específica un producto que reúna todas y cada una de las características del monohidrato cristalino reclamado en dicha reivindicación 20**, es decir, no presenta una sal de dihidrogenofosfato de la 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina que sea un monohidrato cristalino, cuya curva endotérmica de fusión por DSC presente una temperatura de inicio de 209.6°C, un pico de 213,2°C y una entalpía de 293,6 J/g.

En relación con lo anterior me permito señalar que de la atenta lectura del documento **D1** se concluye que **dicho documento no considera de forma particular ninguna forma sólida específica, es decir, el documento D1 revela de manera general compuestos de los cuales no se especifica si son o no cristalinos, si son o no hidratos y en el caso de ser cristalinos cual es su estructura particular.**

De igual forma, dentro de la doctrina de patentes en la Comunidad Andina es ampliamente aceptado que aún si algunas de las características de la invención son reveladas esto no puede considerarse como una afectación de la novedad a menos que el objeto de la invención se identifique completamente dentro de las

⁵ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 089-IP-2008

enseñanzas de la anterioridad, y pueda ser realizado en su totalidad a partir de estas, tal como lo señala el Dr. Alejandro Ponce Martínez⁶:

"Sin embargo, incluso si todas las características técnicas divulgadas eran conocidas, pero su combinación aporta una solución diferente a las previas, resolviendo un problema técnico -no zanjado previamente con esta solución-, existe indudablemente novedad. Documentos anteriores que describen cierto producto o un procedimiento para su obtención no pueden, en forma alguna, ser concluyentes para negar la novedad. La disponibilidad pública que se exige que exista en el estado de la técnica para que la invención carezca de novedad debe ser tal que, en la divulgación previa, el invento objeto de la patente controvertida debe haber sido descrito de forma que se identifique con aquel que es objeto de la nueva patente y que permita que la invención sea puesta en práctica".

Para el caso que nos compete, claramente **las revelaciones realizadas por el citado documento D1 no enseñan de ninguna manera una materia totalmente identificable (es decir idéntica) a la que es reclamada por la reivindicación 20 de la solicitud denegada**, ni mucho menos permitirían reproducir dicha materia, toda vez que el documento **D1** no indica como obtener específicamente este monohidrato cristalino. Adicionalmente, la solicitud denegada resuelve el problema de la baja estabilidad física y química de compuestos relacionados, que ni si quiera es planteado por el citado documento, y lo hace de una manera que no es revelada ni insinuada dentro de **D1**.

Así mismo, dentro de la Comunidad Andina de Naciones es un hecho aceptado que una divulgación general no puede considerarse como afectación para la novedad de una realización específica que pueda estar contenida dentro de dicha divulgación. Este hecho es particularmente abordado por el Manual Andino para el Examen de solicitudes de patente, **importante publicación que es el resultado del esfuerzo conjunto de las oficinas nacionales de patentes de los cinco Países Miembros de la Comunidad, con el apoyo de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, la Oficina Europea de Patentes y la Secretaría General de la Comunidad Andina, cuyo propósito principal es el de armonizar los procesos y prácticas llevadas a cabo en la tramitación de patentes en la subregión andina** Cuando señala que:

⁶ Ponce Martínez, Alejandro, "El Análisis Pericial de Novedad y Nivel Inventivo En Patentes", Derechos Intelectuales, Volumen 14. Asociación Interamericana de Propiedad Industrial, Editorial Astrea de Alfredo y Ricardo de Palma, Buenos Aires, 2008, páginas 73 a 88.

"La descripción de un ejemplo específico destruye la novedad de una reivindicación genérica que incluya esta descripción, pero una descripción genérica no destruye normalmente la novedad de un ejemplo específico que caiga dentro de dicha descripción genérica".⁷

"Una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa."⁸

Consecuentemente, aún cuando el documento **D1** indique de forma general que existen *"sales farmacéuticamente aceptables"* de los compuestos allí revelados, y que dichas sales pueden ser cristalinas y pueden presentar hidratos, esta revelación no permite anticipar que un monohidrato cristalino específico de una sal particular que esté cobijada bajo esta alusión, y mucho menos un monohidrato cristalino de dicha sal que tiene unas características calorimétricas particulares.

- (6) **La caracterización de sólidos cristalinos es la manera más adecuada de describir la invención y diferenciarla del estado de la técnica.**

Ahora bien, sobre la caracterización de los sólidos cristalinos, la Resolución impugnada bajo el acápite *"Respuesta a los argumentos del solicitante"*, señala que *"Cabe anotar, que la mera caracterización del hidrato cristalino de la sal del compuesto de fórmula (I), no le otorga novedad al objeto solicitado, pues se trata de una simple caracterización por métodos de difracción de rayos X o por resonancia magnética nuclear"*.

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que esta afirmación se constituye claramente en una mala interpretación de la invención denegada, y en general de los conocimientos técnicos básicos y de la doctrina de patentes.

En este sentido, me permito señalar que **el solicitante no está declarando que la materia reclamada sea nueva por el solo hecho de que se ha caracterizado por técnicas particulares, sino que los datos de caracterización proporcionados son la manera más adecuada de describir la invención y de diferenciarla del estado de la técnica.**

⁷ Secretaría General de la Comunidad Andina *"Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina"*. Lima, 2004. Página 67.

⁸ *Ibíd.* ver página 64.

Para ilustrar de manera sencilla este hecho me permito hacer referencia a un ejemplo muy general que, guardadas las debidas proporciones, permite ver la relevancia y pertinencia de los datos de caracterización suministrados: Si una primera solicitud de patente revelara por ejemplo un automóvil convencional de 4 puertas, el hecho que una solicitud posterior incluyera las medidas de las dimensiones de este mismo vehículo no brindaría novedad a dicha segunda solicitud, toda vez que hace referencia a un objeto idéntico, sólo que descrito más detalladamente. Sin embargo, si esta segunda solicitud estuviera referida a una camioneta, la cual es a todas luces distinta que un automóvil, una manera adecuada de señalar esta diferencia, sería hacer referencia a dichas medidas de las dimensiones, la cuales probarían de forma irrefutable que la segunda solicitud tiene como materia un objeto totalmente diferente.

Así mismo, la alusión a los datos de caracterización de estado sólido del monohidrato cristalino de la invención no son los que confieren novedad *per se*, sino que son **una manera de caracterizar de forma completa la invención y permitir distinguirla de lo anteriormente revelado**. Como se ha discutido previamente en este mismo escrito el documento **D1** no revela de forma particular un objeto **idéntico** al que es reclamado por la **reivindicación 20** de la solicitud denegada, por lo que dichos datos de caracterización del estado sólido no se constituyen en una descripción más detallada de un objeto conocido, sino en una prueba fehaciente de las diferencias existentes entre el arte previo y la invención.

En vista de todo lo anteriormente discutido me permito señalar que es un hecho evidente que la materia reclamada por la **reivindicación 20** de la solicitud denegada **no está contenida dentro de las enseñanzas generales del documento D1**, toda vez que dicho documento no revela de forma específica un sólido cristalino correspondiente a una sal monohidratada de dihidrogenofosfato de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina, la cual posee un patrón calorimétrico particular, sino que dicho documento brinda descripciones generales de compuestos similares, sin indicar de ninguna manera que tipo de estructura sólida poseen.

3. **CONCLUSIÓN:**

Por último, me permito señalar al Despacho que los hechos discutidos anteriormente en este escrito han demostrado de forma incontrovertible que la **reivindicación 20** de la presente solicitud sí cumple con el requisito de **Novedad** requerido por la Decisión 486, toda vez que el citado documento **D1** sólo brinda una alusión general a "sales farmacéuticamente aceptables" de ciertos compuestos, que podrían ser cristalinas, pero no hace referencia particular a un monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato de la 4-oxo-4-[3-

(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina, cuya curva endotérmica de fusión por DSC presente una temperatura de inicio de 209.6°C, un pico de 213,2°C y una entalpía de 293,6 J/g como el revelado en la mencionada reivindicación.

4. **SOLICITUD:**

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado **a la materia reclamada en la reivindicación 20.**

5. **ANEXOS:**

Anexo me permito presentar los siguientes documentos:

(i) Copia de las páginas 1 y 7 del PROCESO 089-IP-2008 del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina;

(ii) Copia de la portada y la página 32 del documento Hsien-Hsin Tung, Edward L. Paul, Michael Midler, James A. McCauley "*Crystallization of Organic Compounds An Industrial Perspective*". John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2009;

(iii) Copia de las páginas 106 y 108 del documento P. Barczyn'ski et al. / *Journal of Molecular Structure* 791 (2006) 106-110;

(iv) Copia de las páginas 19 y 21 del documento Alexander Taylor, Florence, D. Attwood, "*Physicochemical principles of pharmacy*" 4th edition, Pharmaceutial press, London, 2006; y

(v) Copia de las páginas 73, 74 y 79 del documento Ponce Martínez, Alejandro, "*El Análisis Pericial de Novedad y Nivel Inventivo En Patentes*", Derechos Intelectuales, Volumen 14. Asociación Interamericana de Propiedad Industrial, Editorial Astrea de Alfredo y Ricardo de Palma, Buenos Aires, 2008.

6. **PODER:**

El documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la solicitud el 22 de Diciembre de 2005.



Merck & Co., Inc.

Exp. 05-129.153

137
142 (I)

TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA

PROCESO 089-IP-2008

Interpretación prejudicial, de oficio, de los artículos 1, 2, 4, 13 literal d) y 17 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena así como la Disposición Transitoria Primera de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, con fundamento en lo solicitado por la Sala Constitucional y Social Permanente de la Corte Suprema de Justicia de la República del Perú. Patente de invención para NUEVA FORMA DE LA SAL DEL ÁCIDO MALEICO DE 5-[4-[2-(N-METIL-N-(2-PIRIDIL)AMINO)-ETOXI]BENCIL]TIAZOLIDIN-2, 4-DIONA. Actor: sociedad SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. Proceso interno N° 911-2008.

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, en San Francisco de Quito, a los 19 días del mes de noviembre del año dos mil ocho.

VISTOS:

La solicitud de interpretación prejudicial y sus anexos, remitida por la Sala Constitucional y Social Permanente de la Corte Suprema de Justicia de la República del Perú, por intermedio de su Presidente Doctor Jacinto Julio Rodríguez Mendoza relativa a los artículos 18 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, dentro del proceso interno N° 911-2008;

El auto del 2 de octubre de 2008, mediante el cual este Tribunal decidió admitir a trámite la referida solicitud de interpretación prejudicial por cumplir con los requisitos contenidos en los artículos 32 y 33 del Tratado de Creación del Tribunal y 125 del Estatuto; y,

Los hechos relevantes señalados por el consultante.

a) Partes en el proceso interno

Demandante: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Demandado: Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual, INDECOPI.

b) Hechos

El 16 de diciembre de 1998, SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. solicitó a la Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías patente de invención para NUEVA FORMA DE LA SAL DEL ÁCIDO MALEICO DE 5-[4-[2-(N-METIL-N-(2-PIRIDIL)AMINO)-ETOXI]BENCIL]TIAZOLIDIN-2, 4-DIONA.

Por Resolución N° 457-2003/OIN-INDECOPI, de 23 de abril de 2003, la Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías resolvió: "DENEGAR lo solicitado por SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. de Reino Unido (...)". Contra dicha Resolución SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. interpuso recurso de apelación. el cual fue resuelto por el Tribunal de

138
43

3. La novedad y el estado de la técnica

Entre los requisitos indispensables para que una invención pueda ser considerada como objeto de protección por medio de patente, en primer lugar, está su novedad, que significa, conforme al artículo 2 de la Decisión 344, que no esté comprendida en el estado de la técnica.

El Tribunal ha señalado que la novedad de una invención "es lo que no está comprendido en el estado de la técnica (divulgación cualificada) o lo que no haya sido divulgado o hecho accesible al público en cualquier lugar (divulgación simple y novedad absoluta). La divulgación puede ser oral o escrita, puede resultar del uso o explotación, o producirse por cualquier otro medio. Esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención. Por otra parte, cuando un invento está en uso o explotación es porque ya fue patentado o porque es del dominio público. En estos casos el invento objetivamente perdió su novedad". (Proceso 129-IP-2007, ya mencionado, citando al Proceso 06-IP-89, publicado en la G.O.A.C. N° 50, de 17 de noviembre de 1989).

El concepto de novedad se lo formula desde el punto de vista negativo en relación al "estado de la técnica"; al respecto, cabe indicar que este último concepto comprende el conjunto de conocimientos tecnológicos que hayan sido accesibles al público antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. Por lo que se considera que toda invención deja de ser nueva si ha sido accesible al público por cualquier medio, sin que tenga relevancia el lugar en el que se ha producido, ni el número de personas a las que ha alcanzado dicha accesibilidad, salvo las excepciones establecidas en el artículo 3 de la Decisión 344. Tampoco será novedosa la invención si el contenido de la solicitud de patente en trámite, de fecha de presentación o de prioridad anterior a la de prioridad de la solicitud que se examina, ha sido publicado.

Se aclara, que la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman una invención, pudiendo incluso ser conocidos algunos o todos de tales componentes, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente ya que toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento.

El Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP), según los cuales "la falta de novedad de una invención se configurará si su objeto deriva clara, precisa y directamente del estado de la técnica, y si en éste son conocidas todas las características de aquélla. En lo que concierne a la interpretación del estado de la técnica, las Cámaras han desarrollado algunos principios: '(i) Reglas generales de interpretación; (ii) Combinaciones en un documento anterior; (iii) Apreciación de características implícitas; (iv) Apreciación de características intrínsecas; (v) Apreciación de lo equivalente; (vi) Apreciación de dibujos; (vii) Apreciación de ejemplos; (viii) Apreciación de usos anteriores; (ix) Grandes reivindicaciones; (x) Divulgación defectuosa; (xi) Divulgación fortuita; (xii) Posibilidad de puesta en práctica'. En cuanto al principio relativo a las 'combinaciones en un documento anterior', las Cámaras han precisado que 'cuando un documento comprendido en el estado de la técnica hace referencia a una 'manera habitual' de preparar un producto, estará permitido consultar

445 140

Copyright © 2009 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved

Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
Published simultaneously in Canada

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning, or otherwise, except as permitted under Section 107 or 108 of the 1976 United States Copyright Act, without either the prior written permission of the Publisher, or authorization through payment of the appropriate per-copy fee to the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, (978) 750-8400, fax (978) 750-4470, or on the web at www.copyright.com. Requests to the Publisher for permission should be addressed to the Permissions Department, John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, (201) 748-6011, fax (201) 748-6008, or online at <http://www.wiley.com/go/permission>.

Limit of Liability/Disclaimer of Warranty: While the publisher and author have used their best efforts in preparing this book, they make no representations or warranties with respect to the accuracy or completeness of the contents of this book and specifically disclaim any implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose. No warranty may be created or extended by sales representatives or written sales materials. The advice and strategies contained herein may not be suitable for your situation. You should consult with a professional where appropriate. Neither the publisher nor author shall be liable for any loss of profit or any other commercial damages, including but not limited to special, incidental, consequential, or other damages.

For general information on our other products and services or for technical support, please contact our Customer Care Department within the United States at (800) 762-2974, outside the United States at (317) 572-3993 or fax (317) 572-4002.

Wiley also publishes its books in a variety of electronic formats. Some content that appears in print may not be available in electronic formats. For more information about Wiley products, visit our web site at www.wiley.com.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data:

Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective/Hsien-Hsin Tung ... (et al.).

p. cm.

Includes bibliographical references and index.

ISBN 978-0-471-46780-9 (cloth)

1. Crystallization--Industrial applications. 2. Pharmaceutical chemistry. 3. Pharmaceutical industry.

I. Tung, Hsien-Hsin, 1955-TP156.C7I53 2009

615'.19--dc22

2008042950

Printed in the United States of America

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

141
141

As with solid crystallinity, as mentioned in Section 2.3.3, it is not sufficient to grow the desired polymorphs during crystallization. It is necessary to maintain the desired polymorphs throughout the entire operation sequence, including filtration, drying, and milling. For the enantiotropic system, turning over from a polymorphic form which is stable at room temperature to another polymorphic form which is stable at a higher temperature may occur if the drying temperature is above the crossover temperature. Clearly, it would be desirable to maintain the drying temperature below the crossover temperature.

2.5 SOLVATE

As the name indicates, a compound can incorporate solvent into its crystal lattice and form a different crystal, as in polymorphism. However, the solvate and the original non-solvate material are not identical chemically due to the presence of solvent. Therefore, they are really two different compounds. In practice, almost all solvates are crystalline material, while “anhydrous” material could be either amorphous or crystalline solid.

2.5.1 Phase Diagram

Similar to polymorph materials, nonsolvate materials and solvate exhibit different physical properties and behaviors. Figure 2-17 shows solubility curves of typical nonsolvate and solvate solids as a function of solvent composition and temperature. As shown in the figure, the nonsolvate solid and the solvate solid cross over at composition A_1 . Above composition A_1 solvate solid has lower solubility (shown as a solid line) than nonsolvate (shown as a dotted line), and is more stable. Similarly, below composition A_1 , a nonsolvate solid has a lower

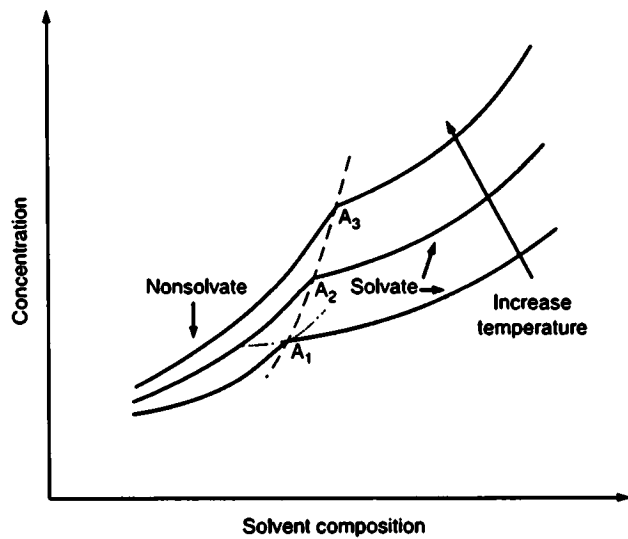


Figure 2-17 Solubility profiles of solvate and nonsolvate at different temperatures as a function of solvent composition. The solvate is more stable at the higher solvent composition, and the nonsolvate is more stable at the lower solvent composition. The crossing-over solvent composition increases as the temperature increases.



Available online at www.sciencedirect.com



Journal of
**MOLECULAR
STRUCTURE**

Journal of Molecular Structure 791 (2006) 106–110

www.elsevier.com/locate/molstruc

Molecular structure of 8-hydroxy-1-methylquinolinium iodide hydrate in crystal and solution

Piotr Barczyński, Anna Komasa, Małgorzata Ratajczak-Sitarz,
Andrzej Katrusiak, Bogumił Brzezinski *

Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, ul Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland

Received 12 December 2005; accepted 5 January 2006

Available online 28 February 2006

Abstract

8-Hydroxy-1-methylquinolinium iodide monohydrate $[(C_{10}H_{10}NO)^+I^- \cdot H_2O]$ has been studied by X-ray diffraction, FT-IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. In the crystalline state, the iodide anion is hydrogen-bonded to the water molecule, which in turn is hydrogen bonded to the 8-OH group of the 8-hydroxyquinolinium ring, forming of a symmetric dimer. In acetonitrile and DMSO- d_6 the hydrate assumes a new structure due to almost complete dissociation of the water molecule from the complex structure. In acetonitrile the 8-OH group is hydrogen-bonded to the iodide anion, whereas in DMSO- d_6 it forms the hydrogen bond with the solvent molecules. This 8-OH...O(DMSO- d_6) hydrogen bond is the strongest within the structure of the hydrate.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: 8-Hydroxy-1-methylquinolinium cation; Intermolecular hydrogen bonds; Halides; X-ray structure; Hydrates; FT-IR; ^1H NMR; ^{13}C NMR

1. Introduction

Recently, we have studied a series of hydrogen-bonded complexes formed between biphenols and 7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (MTBD) hydrogen halogenides (HF, HCl, HBr and HI) [1–4]. It has been demonstrated that MTBD–HX molecules (X = F, Cl, Br or I) form complexes with biphenols, and that the halogenide anions play a very important role in the arrangement of the molecular structure of the complexes. Other types of phenols, such as 5-, 6-, 7- or 8-hydroxyquinolines, were also shown to form complexes with halogenide anions after their N-alkylation [5–10]. The main interest in the 8-hydroxyquinoline derivatives stems from their ability to form complexes with a wide number of metal cations as well as biological activities, especially disinfectant effects [11,12].

In this paper, the complex formation properties of 8-hydroxy-1-methylquinolinium iodide have been studied by X-ray crystallography, FT-IR and NMR spectroscopic methods.

2. Experimental

8-Hydroxy-1-methylquinolinium iodide was prepared following the method described by Saxena et al. [10,13,14]. The crystals of 8-hydroxy-1-methyl-quinolinium iodide monohydrate were formed from 96% ethanol by slow evaporation at room temperature under argon atmosphere. The melting point: 168 °C; the elementary analyses found: N 4.51%, C 39.20%, H 3.94%, and calculated (for $C_{10}H_{10}ION \cdot H_2O$): N 4.59%, C 39.34%, H 3.93%.

2.1. X-ray measurements

The crystals have the form of yellow parallelepipeds with well developed faces. They were stable at normal conditions and therefore the X-ray diffraction measurements were carried out on a Kuma KM-4 CCD diffractometer at room temperature. The structure was solved by direct methods [15] and refined by full-matrix least squares [16]. Only H-atoms at O(1W) were located from difference Fourier maps and refined with isotropic temperature factors, all the other H-atoms were calculated from molecular geometry and their U_{iso} related to the thermal vibrations of their carriers. The crystal data and details of the X-ray analysis are given in Table 1, the fractional atomic coordinates are listed in Table 2.

* Corresponding author. Tel.: +48 61 8291330; fax: +48 61 865 8008.
E-mail address: bbrzez@main.amu.edu.pl (B. Brzezinski).

Table 3
Bond lengths (Å) and angles (°)

O(1)–C(8)	1.340(8)
N(1)–C(2)	1.337(9)
N(1)–C(9)	1.385(8)
N(1)–C(11)	1.493(9)
C(2)–C(3)	1.379(11)
C(3)–C(4)	1.334(12)
C(4)–C(10)	1.404(10)
C(5)–C(10)	1.384(11)
C(5)–C(6)	1.397(12)
C(6)–C(7)	1.370(11)
C(7)–C(8)	1.358(10)
C(8)–C(9)	1.432(9)
C(9)–C(10)	1.439(9)
C(2)–N(1)–C(9)	121.7(6)
C(2)–N(1)–C(11)	116.7(6)
C(9)–N(1)–C(11)	121.6(6)
N(1)–C(2)–C(3)	121.2(7)
C(4)–C(3)–C(2)	120.6(7)
C(3)–C(4)–C(10)	120.4(7)
C(10)–C(5)–C(6)	119.2(7)
C(7)–C(6)–C(5)	120.0(7)
C(8)–C(7)–C(6)	123.3(7)
O(1)–C(8)–C(7)	121.6(6)
O(1)–C(8)–C(9)	119.4(6)
C(7)–C(8)–C(9)	118.9(6)
N(1)–C(9)–C(8)	125.1(6)
N(1)–C(9)–C(10)	117.2(6)
C(8)–C(9)–C(10)	117.7(6)
C(5)–C(10)–C(4)	120.3(7)
C(5)–C(10)–C(9)	120.8(7)
C(4)–C(10)–C(9)	118.9(7)

hydrogen bonds with two iodide anions with the water molecule being a proton donor: O(1W)–H(1W)⋯I(1) and O(1W)–H(2W)⋯I(1)ⁱ at the symmetry - equivalent position $-x-1, 2-y, -z-2$. These two iodide anions are again hydrogen-bonded both to one water molecule which is further hydrogen-bonded to the hydroxyl group of the organic cation, both transformed by the same symmetry code, to form a centrosymmetric dimer. The geometries of the hydrogen bonds are described in Table 5. The O(1)–H⋯O(1W) hydrogen bond (2.657 Å) is slightly longer than that in the hydrochloride analogue (2.631 Å [12]). Also, like in the hydrochloride analogue, the neighbouring aromatic quinolinium systems are

Table 4
Selected torsion angles (°)

C(11)–N(1)–C(2)–C(3)	177.0(8)
C(6)–C(7)–C(8)–O(1)	178.9(7)
C(2)–N(1)–C(9)–C(8)	−175.4(7)
C(11)–N(1)–C(9)–C(8)	6.9(10)
C(11)–N(1)–C(9)–C(10)	−175.8(6)
O(1)–C(8)–C(9)–N(1)	−0.1(10)
C(7)–C(8)–C(9)–N(1)	179.1(6)
O(1)–C(8)–C(9)–C(10)	−177.5(6)
C(6)–C(5)–C(10)–C(4)	−176.6(7)
C(3)–C(4)–C(10)–C(5)	178.7(8)
N(1)–C(9)–C(10)–C(5)	179.8(6)
C(8)–C(9)–C(10)–C(4)	176.0(6)

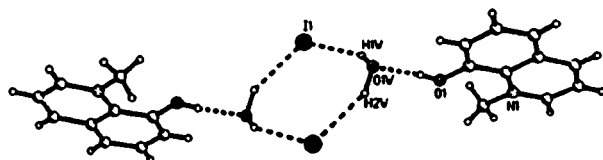


Fig. 2. The dimeric structure of 8-hydroxy-1-methylquinolinium iodide monohydrate illustrating the H-bonding scheme in the crystal.

stacked with the interplanar distance of 3.49 Å, thus slightly longer compared to 3.35 Å in $[(C_{10}H_{10}NO)^+Cl^- \cdot H_2O]$ hydrate [12]. The stacked systems are related by a centre of inversion, so the symmetry restricts the quinolinidinium rings to be parallel, and the dipole moments of the cations to be antiparallel, which is electrostatically favourable for the stacking (Fig. 3).

3.2. Spectroscopic measurements

Fig. 4a–c compares the IR spectra of the 8-hydroxy-1-methylquinolinium iodide monohydrate in the solid state nujol/fluorolube, KBr pellet and in the acetonitrile solution, respectively.

The IR spectra of the 8-hydroxy-1-methylquinolinium iodide monohydrate in nujol/fluorolube and KBr pellet (Fig. 4a and b) are comparable and they are in excellent agreement with the crystal structure analysis. Both spectra

Table 5
Dimensions of the hydrogen bonds (Å and °); the applied symmetry codes are: (i) $-x-1, -y+2, -z-2$

D–H⋯A	d(D–H)	d(H⋯A)	d(D⋯A)	<(DHA)
O(1)–H(1)⋯O(1W)	0.82	1.84	2.657(8)	172
I(1)⋯H(1W)–O(1W)	1.00	2.70	3.581(6)	147
I(1)⋯H(2W)–O(1W) ⁱ	1.00	2.78	3.537(6)	133

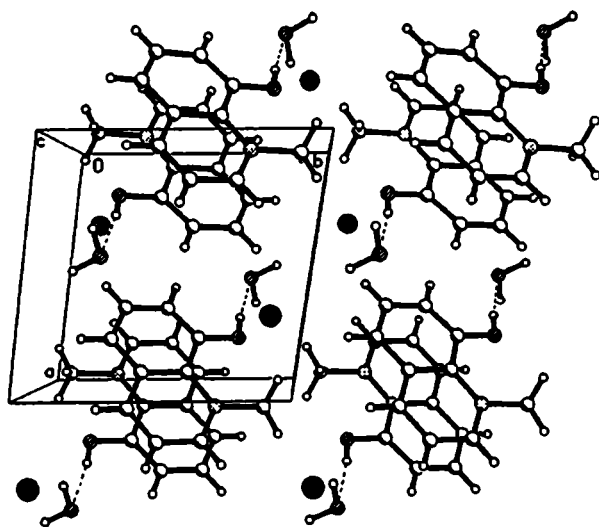


Fig. 3. Autostereogram [26] of the crystal packing of 8-hydroxy-1-methylquinolinium iodide monohydrate viewed along [100] crystal direction.

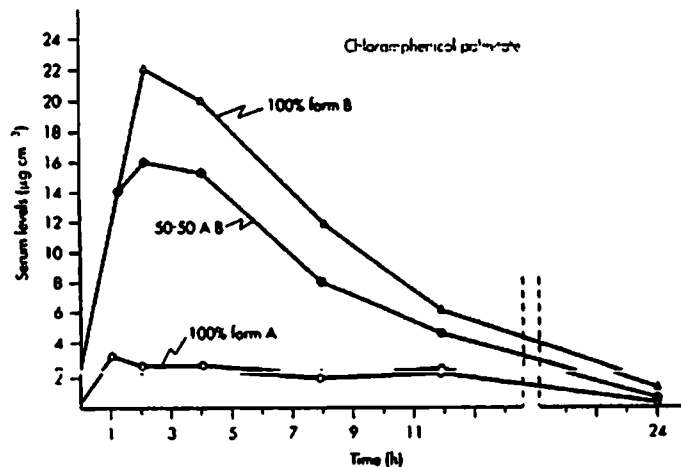


Figure 1.13 Comparison of serum levels ($\mu\text{g cm}^{-3}$) obtained with suspensions of chloramphenicol palmitate after oral administration of a dose equivalent to 1.5 g of chloramphenicol.
Redrawn from reference 8

and biological grounds, the maximum response must be achieved with the minimum amount of drug substance.

1.4 Crystal hydrates

When some compounds crystallise they may entrap solvent in the crystal. Crystals that contain solvent of crystallisation are called *crystal solvates*, or *crystal hydrates* when water is the solvent of crystallisation. Crystals that contain no water of crystallisation are termed *anhydrides*.

Crystal solvates exhibit a wide range of behaviour depending on the interaction between the solvent and the crystal structure. With some solvates the solvent plays a key role in holding the crystal together; for example, it may be part of a hydrogen-bonded network within the crystal structure. These solvates are very stable and are difficult to desolvate. When these crystals lose their solvent they collapse and recrystallise in a new crystal form. We can think of these as *polymorphic solvates*. In other solvates, the solvent is not part of the crystal bonding and merely occupies

voids in the crystal. These solvates lose their solvent more readily and desolvation does not destroy the crystal lattice. This type of solvate has been called a *pseudopolymorphic solvate*.

By way of illustration of this phenomenon, we return to the case of spironolactone which we considered earlier. As well as the two polymorphs, this compound also possesses four solvates, depending on whether it is crystallised from acetonitrile, ethanol, ethyl acetate or methanol. Each of these solvates is transformed to the polymorphic Form 2 on heating, indicating that the solvent is involved in the bonding of the crystal lattice.

The stoichiometry of some of the solvates is unusual. Fludrocortisone pentanol solvate, for example, contains 1.1 molecules of pentanol for each steroid molecule, and its ethyl acetate solvate contains 0.5 molecules of ethyl acetate per steroid molecule. A succinylsulfathiazole solvate appears to have 0.9 moles of pentanol per mole of drug. Beclomethasone dipropionate forms solvates with chlorofluorocarbon propellants.

Infrared measurements show that cefaloridine exists in α , β , δ , ϵ , ζ and μ forms (that is, six forms after recrystallisation from different solvents).⁹ Proton magnetic resonance

154
159

EL ANÁLISIS PERICIAL DE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO EN PATENTES

por ALEJANDRO PONCE MARTÍNEZ*

RESUMEN

El autor analiza los conceptos legales de novedad y nivel inventivo según la doctrina, las normas vigentes en la Comunidad Andina y en el derecho comparado, y las decisiones del Tribunal de Justicia de la Comunidad. Señala que es un error frecuente que los peritos examinadores de las solicitudes de patente se confundan y exijan la novedad en el problema técnico que se plantea en una solicitud de patente, cuando lo que realmente cuenta es la novedad de la solución que aporta el invento. La novedad no reside en el problema técnico sino en su resolución de un modo distinto al arte previo. El requisito de la altura inventiva se cumple cuando la solución no era obvia para un experto medio en la materia. Como lo afirma la jurisprudencia que el autor analiza, existe altura inventiva cuando, de conformidad con el estado de la técnica, el invento no sea una consecuencia clara y directa de dicho estado. El autor estudia varios errores que suelen cometerse cuando se atacan de nulidad las patentes, al confundir novedad de los elementos utilizados en la invención con la novedad del resultado alcanzado. Concluye en la necesidad de que las oficinas de patentes examinen las solicitudes con objetividad, apartándose de juicios apriorísticos o de prejuicios ideológicos en contra de las patentes.

ABSTRACT

EXPERTS' ANALYSIS OF NOVELTY AND INVENTIVE-STEP IN PATENTS

The author studies the legal concepts of novelty and inventive-step in the doctrine, in the Andean Pact positive norms, in the comparative legislation and in the Andean Pact Court. He points out to a frequent mistake

* Profesor de derecho de patentes en los cursos de posgrado de la Facultad de Jurisprudencia y Ciencias Sociales de la Universidad Central del Ecuador (2003) y

made by the experts in charge of analyzing applications in the sense that they demand novelty of the technical problem while they should consider the novelty of the solution. Novelty does not apply to the technical problem but in resolving same in a different manner of the previous art. As to the requirement of inventive-step, the same exists when the invention is not a clear and direct consequence of the state of art. The author analyzes mistakes that are made when attacking patents, as when there is confusion between novelty in the elements used by the inventor with the result obtained. The conclusion is that patent offices should examine application objectively leaving aside aprioristic conclusions or ideological prejudices against patents.

I. CONCEPTO DE NOVEDAD

Sin novedad no existe invención y, si no hay invención, no se concede patente. La novedad es, pues, la esencia de la invención. Lo nuevo es lo que antes no existía. La decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) no define la novedad, sino la invención nueva, como aquella que no está comprendida en el estado de la técnica, y señala que lo que se halla en el estado de la técnica es todo lo que se ha hecho accesible al público mediante cualquier medio de expresión, antes de la presentación de la solicitud de patente o antes de la presentación de la solicitud prioritaria válidamente admitida como tal. Señala, pues, por un lado, aquello que significa la novedad, comparándola con el estado de la técnica en un momento preciso y determinado, como es el de la fecha de la solicitud de patente, sea ésta la de presentación de la solicitud en el respectivo país andino o el de la presentación de la solicitud prioritaria.

La novedad, pues, comporta una comparación entre lo existente y lo que contiene la solicitud presentada en un momento determinado. Ello implica que es indispensable un examen o búsqueda sobre el estado de la técnica para que el Estado otorgue el derecho de excluir a terceros en la explotación de la invención.

Aquello que no está en el estado de la técnica es nuevo y ello se establece con relación a lo que se ha divulgado. Si algo ha existido antes, pero no ha sido divulgado, tal situación no desvirtúa la novedad. Ella exige que la invención sea diferente de lo que se ha divulgado previamente, esto es, que la información técnica que la patente divulga no se encuentre disponible para el público.

La concesión de una patente no puede impedir que quienes han venido ejerciendo una actividad sean impedidos de continuar haciéndolo, salvo -naturalmente- que tal actividad se hubiera ini-

la invención, pudiendo incluso ser conocidos individualmente la totalidad de ellos, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o procedimiento desconocido anteriormente. En efecto, ninguna invención aparece de la nada; por el contrario toda invención requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad los cuales constituirán 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento"⁹.

El Manual Andino de Patentes indica: "Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha invención carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva" (p. 66).

Sin embargo, incluso si todas las características técnicas divulgadas eran conocidas, pero su combinación aporta una solución diferente a las previas, resolviendo un problema técnico —no zanjado previamente con esta solución—, existe indudablemente novedad. Documentos anteriores que describen cierto producto o un procedimiento para su obtención no pueden, en forma alguna, ser concluyentes para negar la novedad¹⁰. La disponibilidad pública que se exige que exista en el estado de la técnica para que la invención carezca de novedad debe ser tal que, en la divulgación previa, el invento objeto de la patente controvertida debe haber sido descrito de forma que se identifique con aquel que es objeto de la nueva patente y que permita que la invención sea puesta en práctica.

En el Reino Unido se decidió que la divulgación de una fórmula química del compuesto no anticipa lo que puede ser el contenido de una invención posterior. Es necesario, dijo la Cámara de los Lores, que la divulgación que se considera que afecta a la novedad permita que sea puesta en práctica, lo cual no se logra con la publi-

⁹ Proceso 21-IP-2000, citado en proceso 174-IP-2004.

¹⁰ "En su documento de revisión, ALAFAR establece que 'el procedimiento de obtención carece de novedad' porque en el documento de la publicación 'Tetrahedron Letters' ya citado 'se detalla la obtención de la sal hemiacética de atorvastatina'. En relación con esta argumentación, considero que debo resaltar el hecho de que en el documento 'Tetrahedron Letters' no se menciona la existencia de atorvastatina cristalina y mucho menos un proceso para la obtención de la forma amorfa de dicho compuesto que tenga como material de partida la forma I cristalina de atorvastatina... es claro que el proceso de síntesis de atorvastatina enseñado en el documento de la publicación 'Tetrahedron Letters' es completamente diferente al proceso de obtención de atorvastatina amorfa a partir de la forma I cristalina de atorvastatina, tal como se ha enseñado en la patente bajo discusión" (recurso de revisión contra la patente PI-01-1701; informe del doctor en química José A. Henao Martínez, profesor de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander de Bucaramanga).

152

457

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

REFERENCIA:	Radicación No.	05 129153
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	007

**TÍTULO : SAL DE ACIDO FOSFÓRICO DE UN INHIBIDOR DE LA
DIPEPTIDIL PEPTIDASA -IV**

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

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 50 a 69, el capítulo reivindicatorio original de los folios 24 a 28 , el primer capítulo reivindicatorio modificado de los folios 70 a 74, el segundo capítulo reivindicatorio modificado de los folios 121 a 123, el primer examen de fondo de los folios 107 a 108 , la primera respuesta del solicitante de los folios 111 a 119 y el recurso interpuesto por el solicitante de los folios 135 a 156.

Objeto de la Invención

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

La sal de ácido fosfórico del compuesto 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina , un hidrato o el monohidrato cristalino de la misma.

Reivindicaciones 1-20 : Se refieren a una sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula I o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma o el monohidrato cristalino del mismo, composiciones farmacéuticas que lo contienen y el procedimiento para prepararlo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de la sal de ácido fosfórico monohidratada cristalina del compuesto de fórmula I.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el procedimiento de obtención del monohidrato cristalino de la sal del ácido fosfórico del compuesto de fórmula I

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

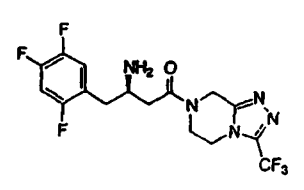
En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

Dice el solicitante que este Despacho no reparo en los argumentos esgrimidos en el memorial del 2 de Julio de 2009 los cuales establecieron de forma incontrovertible la novedad de la solicitud denegada. El solicitante expone los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales se puede afirmar sin lugar a dudas que la materia revelada en la reivindicación 20 de la invención denegada, es merecedora del privilegio de patente solicitado.

1. El monohidrato cristalino de la reivindicación 20 no esta de ninguna manera revelado en el documento D1, ya que dicha reivindicación hace referencia al monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato del inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV) de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina caracterizado por exploración con escaner de calorimetria diferencial (DSC) , fundiendo de forma endotérmica con una temperatura de inicio de 209.6 °C, un pico de temperatura de 213.2 °C y una entalpía de 293,6 J/g. Esto implica que la mencionada reivindicación 20 está dirigida específicamente a una sal sólida cristalina monohidratada que posee características calorimétricas particulares. Mientras el documento D1 hace referencia a β-amino tetrahidroimidazo (1,2-A) pirazinas y tetrahidrotriazolo (4,3-A) pirazinas que inhiben la dipeptidil peptidasa, revelando así un amplio número de compuestos cubiertos bajo el alcance de dicha fórmula general. A pesar de que D1 revela el compuesto en forma de base libre (sólo uno entre otros 33 compuestos) de ninguna manera revela una sal de dihidrogenofosfato de dicho compuesto y mucho menos un monohidrato cristalino de esta sal con un comportamiento calorimetrico particular como la que es reclamada por la reivindicación 20 de la presente solicitud. Adicionalmente con respecto a D1 este indica de manera general " las sales farmacéuticamente aceptables " de los compuestos allí revelados . Sin embargo la única sal específicamente revelada es la clorhidrato (ejemplo 7, página 46, D1). Finalmente concluye que D1 sólo indica de manera general que las sales en forma sólida pueden existir en más de una forma cristalina y pueden también estar en forma de hidratos, pero no brinda ninguna información adicional sobre los sólidos obtenidos, si dichos sólidos son o no cristalinos. En ninguno de los ejemplos específicamente revelados dentro de D1 corresponde a una sal cristalina de dihidrogenofosfato y mucho menos al monohidrato reclamado en la reivindicación 20.

Este Despacho difiere del solicitante en cuanto a los argumentos expuestos y nuevamente se le reitera que el documento D1 según el análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud (Ver folio 126) muestra de manera clara e inequívoca que dicho documento si afecta la novedad . Según la normativa vigente (artículo 16 de la decisión 486) el estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio. En este caso el monohidrato cristalino de la sal dihidrogenofosfato del compuesto 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina reclamado en la reivindicación 20 de la presente solicitud se encuentra descrito de manera concreta y específica tal y como se demuestra a continuación:

D1 enseña:

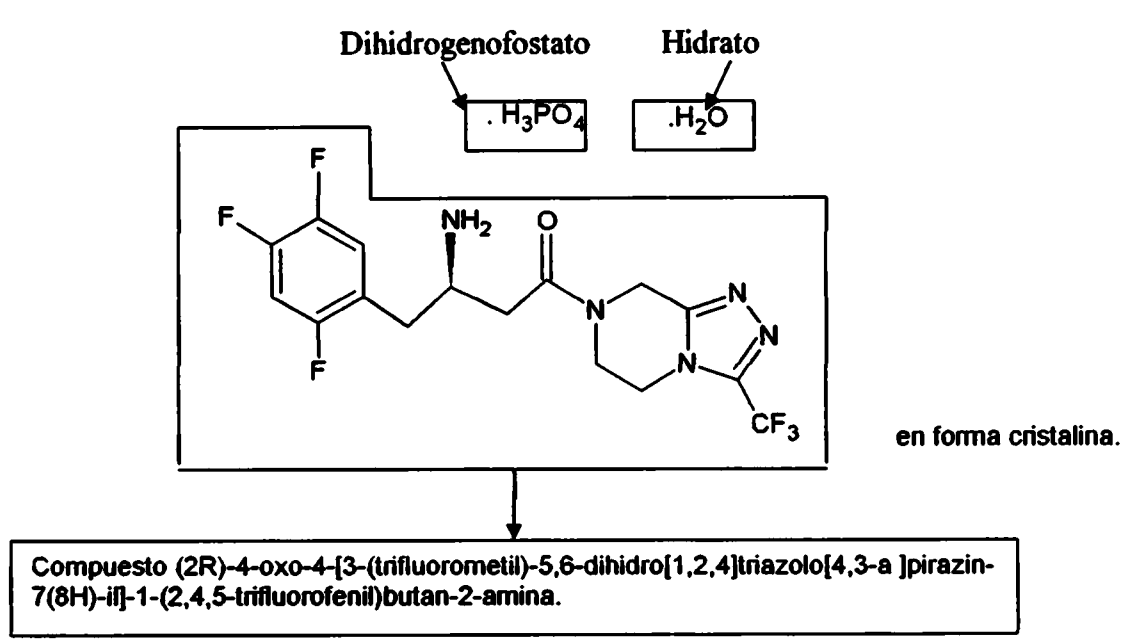


El compuesto: (Ver folio105, página 55, último compuesto).

El cual forma la sal farmacéuticamente aceptable con ácido fosfórico (Ver folio 104, página 10, líneas 8 y 13) y que se encuentra químicamente representado por la fórmula H₃PO₄.

En donde dichas sales pueden existir en forma de hidratos y su forma cristalina . (Ver folio 103, página 9, líneas 27 y 32 a 35) .

Finalmente al realizar las sustituciones respectivas encontramos el monohidrato cristalino de la sal dihidrogenofosfato del (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina y que corresponde a la estructura :



Con todo lo anterior , se demuestra que al realizar la comparación de elemento por elemento las características técnicas esenciales del monohidrato cristalino reclamado en la reivindicación 20 con las características técnicas esenciales divulgadas en D1 , dicha anterioridad

describe la misma materia de manera clara y explícita que se reclama como nueva e inventiva en la presente solicitud, por lo que monohidrato cristalino reclamado en la presente solicitud, carece de novedad.

En cuanto a la caracterización de dicho monohidrato cristalino por exploración con escaner de calorimetria diferencial (DSC), en este caso al no ser dicho monohidrato nuevo, dicha caracterización es de por sí una propiedad inherente de la forma cristalina monohidrato reclamada que no le reestablece la novedad.

Tampoco se esta de acuerdo con el solicitante que la unica sal divulgada es la clorhidrato. En este caso la divulgación de un documento no se solo esta basada en los ejemplos como el solicitante afirma, ya que estos dentro de una solicitud sirven para explicar con más detalle la invención más no la limitan. Esto se hace evidente de acuerdo a la comparación que realizó este Despacho anteriormente, en donde se observa que la forma cristalina del monohidrato de la sal dihidrogenofosfato del compuesto (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina reclamada se encuentra cobijada dentro del alcance de D1.

2. El solicitante resalta que la materia objeto de la invención en la reivindicación 20 de la presente solicitud de patente se diferencia de las enseñanzas de D1 en los siguientes aspectos:
 - Posee un contraión diferente al de la sal específica del mismo compuesto revelada en dicho documento(es decir su composición química es diferente, su fórmula condensada es $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P.H_2O$ contrario a la sal revelada en D1 cuya fórmula condensada es $C_{16}H_{16}F_6N_5O_5.Cl$).
 - Es un monohidrato cristalino (es decir contiene dentro su estructura química una molécula de agua lo que hace que su composición sea distinta).
 - Posee un comportamiento calorimétrico particular (lo que implica que es un sólido cristalino específico).

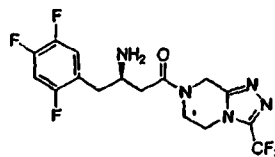
Se le aclara al solicitante no hay ninguna diferencia entre D1 y la actual solicitud ya que :

- En D1 no se solo se revela sal clorhidrato como lo afirma el solicitante. También D1 en su descripción divulga de manera específica que el contraión que forma la sal inorgánica del compuesto corresponde a la del ácido fosfórico el cual se encuentra claramente divulgado en el (Folio 104, página 10, línea13) y que posee la fórmula estructural H_3PO_4 , para obtener finalmente la sal dihidrogenofosfato del compuesto (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina.
- En D1 también se revela que dicha sal puede existir en forma de hidrato (en este caso el monohidrato es un hidrato) en forma cristalina (Ver folio 103, página 9, líneas 32 a 34) por lo cual

finalmente obtendríamos la forma cristalina del compuesto de fórmula condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$, que corresponde al reclamado en la actual solicitud.

- Y por último al no ser dicho monohidrato cristalino nuevo, la determinación de parámetros como el comportamiento calorimétrico, no le reestablece la novedad, pues dicho compuesto en forma cristalina ya era conocido en el estado de la técnica y esta determinación es una propiedad intrínseca de este.
3. D1 no proporciona indicaciones particulares con respecto a cuales de dichas sales o compuestos pueden cristalizar, cuales de ellos cristalizan como hidratos y mucho menos revela ningún resultado de caracterización de estado sólido particular que permita diferenciar de forma específica cuáles sólidos son cubiertos por el alcance de dicha invención.

Se le aclara al solicitante que D1 si indica en la descripción que los compuestos de fórmula I entre ellos el que se encuentra específicamente



divulgado que corresponde al de fórmula al ser básico, las sales de este pueden prepararse por reacción con ácidos inorgánicos como el fosfórico (H_3PO_4) y encontrarse en forma de hidratos (en este caso el monohidrato es un hidrato) en forma cristalina. La caracterización, como ya se dijo anteriormente es una propiedad intrínseca de la forma cristalina que no le reestablece la novedad, pues su estructura ya era conocida.

4. Argumenta el solicitante que en cuanto al señalamiento general que realiza el documento D1 con respecto a la existencia de sales en forma cristalina, el solicitante resalta que como sería claro dentro del campo técnico de la invención, no existe certeza con respecto a si un compuesto puede ser cristalizado o no y de que manera va a ocurrir esta cristalización, toda vez que muchos compuestos en forma de sal son amorfos y muchos otros cristalizan atrapando solvente dentro del cristal (por ejemplo hidratos). De esta forma un hidrato se constituye una forma sólida totalmente diferente al compuesto original sin el solvente atrapado. La mayoría de solvatos son materiales cristalinos mientras que los materiales anhidros pueden ser tanto amorfos como cristalinos. Esto debido a que en muchos casos la molécula de solvente atrapada juega un papel fundamental en la estructura del sólido, permitiendo la unión de las moléculas a través de puentes de hidrógeno. El solicitante ejemplifica sus argumentos con el compuesto yoduro de 8-hidroxi-1-metil-quinolonio, concluyendo que la molécula de agua es fundamental en la formación del cristal y por lo tanto sería de esperarse que el compuesto anhidro fuera amorfo y presentara propiedades físicas totalmente distintas. Por lo tanto no se puede suponer de forma general que todas las sales de un compuesto serán cristalinas y mucho menos tener certeza que dichas sales se incluirán

dentro de la estructura de moléculas de solvente. Además pueden existir hidratos con diferentes relaciones estequiométricas compuesto-solvente, lo que implica propiedades físicas totalmente diferentes. Se anexa la tabla que muestra los diferentes hidratos de la oxifenbutazona.

Se le aclara al solicitante que si bien es cierto que no se sabe si un determinado compuesto puede ser cristalizado o no, formar hidratos o no o que tipo de hidratos puede formar, D1 si describe que los compuestos de fórmula I entre ellos el específicamente divulgado como el 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina y sus sales (en este caso la conformada con el ácido fósforico,) pueden existir en más de una estructura cristalina y también estar en forma de hidratos. Es decir en la descripción ya es conocido que dichos compuestos tienen la capacidad de formar hidratos (teniendo en cuenta que el monohidrato es un hidrato) en forma cristalina. Por lo cual el monohidrato cristalino reclamado en la actual solicitud se encuentra cobijado dentro del alcance de D1 y no es nuevo como ya se explico en los puntos anteriores.

5. Argumenta el solicitante que por lo tanto es evidente que un sólido cristalino correspondiente a una sal particular monohidratada no puede de ninguna manera considerarse como idéntico al compuesto base del cual proviene o a otra sal de dicho compuesto o incluso a la misma sal anhidra, toda vez que son sustancias químicamente distintas (tienen fórmulas moleculares diferentes y por lo tanto composiciones distintas, la sal anhidra tendría la fórmula condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P$, mientras que el monohidrato sería $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$ y por lo tanto poseen comportamientos fisicoquímicos y estructuras sólidas tridimensionales diferentes. Por lo tanto D1 no señala de manera exhaustiva todas las formaciones sólidas de dichos compuestos, toda vez que no se puede tener de ninguna manera certeza de las posibilidades de cristalización de un compuesto particular. D1 no presenta de manera específica un producto que reúna todas y cada una de las características del monohidrato cristalino en dicha reivindicación 20, ni revela ninguna forma sólida específica si son cristalinos o no, si son hidratos o no y si son cristalinos cual es su estructura particular. Tampoco indica como obtener específicamente este monohidrato monocristalino. Además la sal monohidrato de la presente solicitud resuelve el problema de la baja estabilidad física y química que ni siquiera es planteado por dicha anterioridad.

Se le aclara al solicitante que si bien es cierto que las sales anhidras de un compuesto con respecto a su forma monohidrato poseen comportamientos fisicoquímicos y estructuras tridimensionales diferentes, D1 si revela los compuestos de fórmula I dentro de los cuales específicamente se encuentra el compuesto 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina y sus sales en forma sólida (entre ellas la formada con el ácido fosfórico, en este caso la dihidrogenofostato la cual presenta la fórmula condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P$) pueden existir en forma de hidratos(teniendo en cuenta que el monohidrato es un hidrato) por lo cual finalmente se obtendría el compuesto de fórmula

condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$) en forma cristalina . Por lo tanto D1 si enseña las características que conforman el monohidrato reclamado que en la reivindicación 20. El hecho que dicha anterioridad no enseñe la manera de obtenerla no es un argumento válido para considerarlo como nuevo , ya que la patentabilidad un producto (en este caso del monohidrato cristalino reclamado en la actual solicitud) no depende de la forma como se obtiene, ya que pueden existir muchas maneras para obtener un compuesto que no es nuevo. En cuanto a las ventajas técnicas señaladas por el solicitante no son tenidas en cuenta ya que el objeto de la invención no es nuevo como se ha demostrado.

6. Argumenta el solicitante en cuanto a la caracterización de sólidos cristalinos que esta la manera más adecuada de describir la invención y diferenciarla del estado de la técnica. Los datos de caracterización del estado sólido no constituyen una descripción más detallada de un objeto conocido, sino una prueba de las diferencias existentes entre el arte previo y la invención .

Se le aclara al solicitante que si bien es cierto que la caracterización de sólidos cristalinos es la manera más adecuada de describir la invención y diferenciarla del estado de la técnica, en este caso dicha caracterización no puede ser considerada como una diferencia con respecto al estado de la técnica ya que el monohidrato cristalino de la sal dihidrogenofosfato compuesto 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina era conocido en D1, y dicha caracterización corresponde a una propiedad intrínseca del compuesto que no le reestablece la novedad.

7. El solicitante finalmente concluye que la materia de la reivindicación 20 cumple con el requisito de novedad .

Se le aclara al solicitante que con los argumentos expuestos por esta oficina en los puntos anteriores queda establecido que el objeto de la invención no es nuevo y por lo tanto no cumple con los requisitos de patentabilidad.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 20 , folios 121 a 124.

Bogotá, D. C., Noviembre 10 de 2009.

CONCEPTO TÉCNICO 3411	DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202075
-----------------------------	--------------------------------------	---------------------------------

Nº Radicación	05-129153	Fecha de presentación	22-17-05
Nº Prioridad	0260/482K1	Fecha de prioridad	24-06-05
Palabras clave			
Rpr- 11			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA			
16K 31/49H			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES			
WO 05 305			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
Opelne			
Expatent			

INFORMES DE EXAMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Rev. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Rev. afectadas
WO 05 00 44 98	NOV	(-31)

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Rev. afectadas

Observaciones	Claridad
	NO
	Not trat

Fecha de examen	26-03-09
-----------------	----------

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 009223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 44351 de 31 de agosto de 2009, la Superintendencia de Industria y Comercio negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada "SAL DE ACIDO FOSFORICO DE UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV".

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado ante esta entidad el 29 de septiembre de 2009 bajo el número 05 129153 00008 0000, la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de la sociedad Merck & CO., Inc., interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia, en el sentido de conceder el privilegio de patente solicitado a la materia reclamada en la reivindicación 20, ya que dicha materia sí cumple con el requisito de novedad exigido por el artículo 16 de la Decisión 486.

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

Manifiesta la recurrente que:

"[...] La solicitud denegada en su reivindicación 20 se refiere específicamente al monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato del inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DP-IV) el 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)butan-2 amina que corresponde a la siguiente fórmula... caracterizado por exploración con escáner de calorimetría diferencial (DSC), fundiendo de forma endotérmica con una temperatura de inicio de 209.6 °C, un pico de temperatura de 213.2 °C, y una entalpía de 293.6 J/g.

Esto implica que la mencionada reivindicación 20 está dirigida específicamente a una sal sólida cristalina monohidratada que posee características calorimétricas particulares.

Por su parte, el documento D1 hace referencia a β-amino tetrahidroimidazo (1,2-A) pirazinas y tetrahidrotiazolo (4,3-A) pirazinas que inhiben dipeptidil peptidasa, las cuales se agrupan en la fórmula general (1)... revelando así un amplio número de compuestos cubiertos bajo dicha fórmula general.

Ahora bien, en la impugnada Resolución se resalta que *'al comparar elemento por*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 009223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

elemento por elemento (sic) la solicitud con D1, se encuentra que el antecedente revela de manera específica el mismo compuesto de fórmula (I):... así como sus dos isómeros ópticos debido a la presencia de centros asimétricos, la sal de ácido fosfórico y sus hidratos, en forma cristalina en forma sólida.'

Sin embargo, me permito señalar al Despacho que esta afirmación es imprecisa toda vez que si bien el documento D1 efectivamente revela dicho compuesto en forma de base libre (sólo uno entre otros 33 compuestos), de ninguna manera revela una sal de dihidrogenofosfato de dicho compuesto, y mucho menos un monohidrato cristalino de esta sal con un comportamiento calorimétrico particular, como la que es reclamada por la reivindicación 20 de la presente solicitud.

De esta forma, con respecto a las sales de los compuestos revelados, el documento D1 sólo indica que '*Cuando un compuesto de la presente invención es básico, pueden ser preparadas sales a partir de ácido no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, acético, bencensulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Particularmente se prefieren ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico*' (página 10, líneas 8 a 15, D1), pero las únicas sales específicamente reveladas son clorhidratos (ver ejemplos páginas 37 a 48 de D1).

Adicionalmente, el citado documento D1 indica de forma general que considera '*las sales farmacéuticamente aceptables*' de los compuestos allí revelados, y enseña de forma particular la sal de clorhidrato del mencionado 4-oxo-4-[3(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (ejemplo 7, página 46, D1). Sin embargo, ningún aparte de D1 hace referencia específica a una sal de dihidrogenofosfato de dicho compuesto, **ni de manera concreta a un monohidrato cristalino de dicha sal que presente una curva endotérmica de fusión medida en DSC con una temperatura de inicio de 209,6°C, un pico de 213,2°C y una entalpía de 293,6 J/g como la que se revela en la reivindicación 20 de la solicitud denegada.**

En relación con lo anterior me permito resaltar que el documento D1 sólo indica de manera general '*Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y pueden también estar en forma de hidratos*' (página 9, líneas 32 a 34, D1), pero no brinda ninguna información adicional sobre los sólidos obtenidos, ni si dichos sólidos son o no cristalinos. Adicionalmente, **ninguno de los ejemplos específicamente revelados dentro de las páginas 37 a 48 del mencionado documento corresponde a una sal cristalina de dihidrogenofostato, y mucho menos al monohidrato reclamado por la reivindicación 20 de la solicitud denegada.**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 600223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

En este sentido me permito resaltar que la materia que es objeto de la mencionada reivindicación 20 de la presente solicitud se diferencia de las enseñanzas de D1 en los siguientes aspectos:

- a. posee un contraión diferente al de la sal específica del mismo compuesto revelada en dicho documento (es decir su composición química es diferente, su fórmula condensada es $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$, contrario a la sal revelada en D1 cuya fórmula condensada es $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5Cl$);
- b. es un monohidrato cristalino (es decir contiene dentro de su estructura una molécula de agua, lo que hace que su composición sea distinta); y
- c. posee un comportamiento calorimétrico particular (lo que implica que es un sólido cristalino específico).

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a la Novedad de una solicitud de patente¹:

'El Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP), según los cuales 'la falta de novedad de una invención se configurará si su objeto deriva clara, precisa y directamente del estado de la técnica, y si en éste son conocidas todas las características de aquélla'.

En relación con lo anterior me permito señalar que es claro que ese Despacho de forma errónea considera que todos los hidratos de las sales en forma cristalina del compuesto en mención estarían enseñados en D1. Sin embargo, dicho documento **no proporciona indicaciones particulares con respecto a cuales de dichas sales o compuestos pueden cristalizar, cuales de ellos cristalizan como hidratos, y mucho menos revela ningún resultado de caracterización de estado sólido particular que permita diferenciar de forma específica cuáles sólidos son cubiertos por el alcance de dicha invención.** Por lo tanto, dicho documento no revela de manera **'clara, precisa y directa'** el objeto reclamado en la mencionada reivindicación 20 de la solicitud denegada.

Por otro lado, en relación con el señalamiento general que realiza el documento D1 con respecto la existencia de sales en forma cristalina, me permito resaltar que, como sería claro dentro del campo técnico de la invención, no existe certeza con respecto a si un compuesto puede ser cristalizado o no, y de que manera va a ocurrir esta cristalización, toda vez que muchos compuestos en forma de sal son amorfos, y muchos otros cristalizan atrapando solvente dentro del cristal (en el caso en el cual dicho solvente sea agua se denominarán hidratos). De esta forma, un hidrato se constituye en una forma sólida totalmente diferente al compuesto original sin el solvente atrapado. Tan es así, que en general la mayoría de los

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 089-IP-2008

168
163

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 005223

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 05 129153

solvatos son materiales cristalinos, mientras que los materiales anhidros pueden ser tanto amorfos como cristalinos². Esto es debido a que en muchos casos la molécula de solvente atrapada juega un papel fundamental en la estructura del sólido, permitiendo la unión de las moléculas a través de puentes de hidrógeno.

Para ilustrar este hecho me permito referirme al monohidrato del yoduro de 8hidroxi-1-metil-quinolonio, en el cual la molécula de agua atrapada en el cristal forma un puente de hidrógeno intermolecular entre el anillo y el yodo, permitiendo el empaquetamiento cristalino³:

[...] Claramente la molécula de agua es fundamental para la formación del cristal en el caso del yoduro de 8-hidroxi-1-metil-quinolonio y por lo tanto sería de esperarse que el compuesto anhidro fuera amorfo y que presentara propiedades físicas totalmente distintas.

De esta forma, dentro del campo técnico de la invención es un hecho ampliamente reconocido que no se puede suponer de forma general que todas las sales de un compuesto serán cristalinas, y mucho menos tener certeza de si al cristalizar dichas sales se incluirán dentro de la estructura moléculas de solvente.

Sumado a lo anterior, la persona versada en la materia reconocería de igual forma que pueden existir hidratos con diferentes relaciones estequiométricas compuesto-solvente, lo que implica propiedades físicas totalmente diferentes. Una prueba de esto lo constituye la tabla siguiente que muestra distintos hidratos de la oxifenbutazona, los cuales presenta una mayor o menor velocidad intrínseca de disolución según sea dicha relación estequiométrica en el cristal⁴."

La recurrente ilustra lo descrito anteriormente mediante una tabla y continúa: "En vista de lo anterior, es evidente que un sólido cristalino correspondiente a una sal particular monohidratada no puede de ninguna manera considerarse como idéntico al compuesto base de la cual proviene, o a otra sal de dicho compuesto, o incluso a la misma sal anhidra, toda vez que son sustancias químicamente distintas (tienen fórmulas moleculares diferentes, y por lo tanto composiciones distintas, la sal anhidra tendría como fórmula condensada $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P$, mientras que el monohidrato sería $C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$), y por lo tanto poseen comportamientos fisicoquímicos y estructuras sólidas tridimensionales completamente diferentes.

Consecuentemente, aún cuando el documento D1 señale que las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos allí revelados pueden ser cristalinas y pueden corresponder a hidratos, dicha alusión no puede considerarse

2 Hsien-Hsin Tung, Edward L. Paul, Michael Midler, James A. McCauley "Crystallization of Organic Compounds An Industrial Perspective". John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2009, Página 32.

3 P. Berezynski et al. / Journal of Molecular Structure 791 (2006) 106-110.

4 Alexander Taylor, Florence, D. Attwood, "Physicochemical principles of pharmacy" 4th edition, Pharmaceutical press, London, 2006. Páginas 19 y 21.