

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de septiembre de 2012, con el N° 12-151303-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIMORFOS Y SOLVATOS DE CLORHIDRATO DE 4-[2-[[5-METIL-1-(2-NAFTALENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]OXI]ETIL]MORFOLINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2011/051630 del 4 de febrero de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 659 del 2 de enero de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que de conformidad con el artículo 45 antes mencionado se realizó el examen de fondo, y se requirió a la solicitante mediante Oficio N° 688 notificado por fijación en lista el 28 de enero de 2014, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a la materia reclamada que constituye la presencia de usos, la falta de claridad de las reivindicaciones, la falta de unidad de invención y la necesidad de dividir o limitar la invención a un solo concepto inventivo, novedad y la falta de nivel inventivo, de acuerdo con las exigencias de los artículos 14, 18, 21, 25 y 30 de la Decisión 486.

QUINTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 12-151303-00007-0000 del 21 de abril de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 17 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, argumentando que con este nuevo pliego reivindicatorio se superan las objeciones en cuanto a la excepción a la patentabilidad, la falta de claridad de las reivindicaciones, la falta de unidad de invención y la necesidad de dividir o limitar la invención a un solo concepto inventivo y la falta de nivel inventivo. Sin embargo, las nuevas reivindicaciones 1 a 17 no superan la objeción sobre falta de unidad de invención, porque esta Superintendencia encuentra que la reivindicación 1 se refiere a formas sólidas polimórficas o solvatadas de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, por su parte las reivindicaciones 2 a 17 se refieren a procedimientos diferentes para la preparación de las formas de fase, I, II, III, IV, un

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

solvato de dioxano y un solvato de cloroformo. Como se estableció en el examen de fondo no existe un único concepto inventivo por cuanto cada reivindicación se refiere a la síntesis de sólidos cristalinos diferentes, la falta de unidad de invención también se evidencia en la presencia de múltiples reivindicaciones independientes de la misma categoría que se diferencian en sus características técnicas y que están direccionadas a desarrollar productos diferentes.

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

SÉPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 17, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en la necesidad de identificar formas amorfas o polimórficas cristalinas de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina. Para resolver este problema técnico se presentan formas sólidas polimórficas o solvatadas de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina y el procedimiento de preparación de las mismas.

7.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de febrero de 2010, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006/021462	“Sigma Receptor Inhibitors”	02/03/2006
D2	Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001) 3-26	“Crystalline solids”. Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant	2001
D3	Advanced Drug Delivery Reviews, 56 (2004) 241-274	“General Principles of Pharmaceutical Solid Polymorphism: a Supramolecular Perspective”	2004

El documento D1^[1] divulga la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, las cuales se preparan por reacción de la base libre del compuestos con una cantidad estequiométrica apropiada de ácido en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, el medio no acuoso es isopropanol. La anterioridad igualmente discute que los compuestos pueden estar en forma cristalina o como solvatos (Reiv. 10, Pág. 17).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2002137903A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020926&DB=EPODOC&locale=en_EP.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

La anterioridad D2² enseña los avances en la identificación y caracterización de hidratos y solvatos (págs. 15 a 17).

El documento D3³ divulga que la búsqueda y el control de las formas de estado sólido ha motivado el desarrollo de nuevos métodos de cristalización a partir de soluciones líquidas, los fluidos supercríticos y sólidos a través de métodos sin disolvente. La cristalización de API's se realiza con mayor frecuencia a partir de soluciones en estado líquido (Págs. 262 a 265).

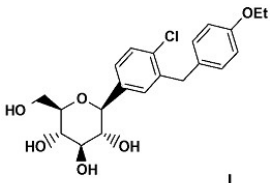
7.3. Nivel Inventivo.

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

En el presente caso, los polimorfos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Forma sólida polimórfica o solvatada de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina...” (Página 13 del radicado N° 12-151303-00007-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Forma sólida polimórfica o solvatada de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina		Enseña los avances en la identificación y caracterización de hidratos y solvatos (pág. 15). Indica que aproximadamente la tercera parte de las sustancias farmacéuticamente activas son capaces de formar hidratos cristalinos. (pág. 15, introducción a los solvatos e hidratos)
Seleccionada del grupo que consiste de a. una forma de fase I polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,9,8,1,11,3,11,7,14,2,15,1,15,8, 16,3,16,8,17,8, 18,1, 18,6,	No lo divulga	Describe las diversas propiedades fisicoquímicas que permiten la caracterización de un cristal, entre las que se encuentra la difracción de rayos X en polvo (pág. 5, col. derecha).

2] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X01000977>.
3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962581>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

19,8,20,9,21,9,22,8,23,0,23,2, 23.6,23,9,24,3,25,0,25,1,28,0,28 ,3,28,6,29,0, 29,2, 30,7 y 30,9; b. una forma de fase II polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5.776,11,629,14,558,15,737,15, 891,16,420,16,740, 17,441, 17,635, 18,056, 18,219, 19,232, 19,712.20,140,20,685,21,135,21 ,889,22,108, 22,478, 22,763, 23,219, 23,454,23,782,24,689, 25.065 y 25,671 ; c. una forma de fase III polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,437, 5,714, 10,918, 11,546, 12,704, 13,344, 13,984, 14,505, 15,606, 15,824, 16,164,16,646,17,333,17,837,18 ,719,18,878,19,236, 19,533, 20,142,20,689,21,337,22,008, 22,929,23.596,24,748,25,064,25 ,207,25,737 Y 26,148; d. una forma de fase IV polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,805, 11,685, 15,559, 15,804, 16,397, 16,879,17,357,17,465,17,621,19 ,112, 19,435, 19,923, 21,224, 21,987, 22,167, 22,412, 2,852, 23,059, 23,359, 23,855, 24,092, 25,722, 26,054,26,649 y 27,780; e. un solvato de dioxano que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 4,734, 9,317,11, 390, 13,614, 14,290, 14,815,16,211, 16,432,		
---	--	--

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

16,782, 17,741, 18,056, 18,329, 18,724, 19,070, 19,494, 20,436, 20,762, 21,587, 22,000,22,935, 23,084, 23,551, 23,891, 24,721 Y 25,078; y f. un solvato de cloroformo que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que III muestra picos característicos a un ángulo de reflexión 128 en grados de aproximadamente 11,370, 13,396, 14,048, 15,010, 15,303, 16,117, 16,804, 17,040, 17,830, 18,029, 18,661, 18,859, 19,190, 20,150, 20,434, 21,424, 22,279, 22,871, 23,449, 23,918, 24,343, 24,709, 24,820, 25,459 y 26,199; Obteniéndose los valores de 2θ especificados usando radiación de cobre (CuKα1 1,54060 Å)		
--	--	--

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office⁴) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que enseña el compuesto 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (ejemplo 61), el cual puede estar en forma de sal, preferiblemente sal clorhidrato como se observa en los ejemplos de la anterioridad, esta sal se obtienen mediante la adición de ácido clorhídrico en una por reacción de la base libre del compuestos con una cantidad estequiométrica apropiada de ácido en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos, siendo generalmente el medio no acuoso el isopropanol, lo que puede dar lugar a la formación de solvatos (Pág. 16, líneas 6 a 19).

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

La solicitud se diferencia de D1 en que las formas cristalinas y solvatos de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina reivindicadas, exhiben los picos característicos de los espectros de difracción de rayos X de la reivindicación 2, mientras que en la anterioridad no se divulga dicha caracterización.

4 http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

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

El Efecto Técnico que logra las nuevas configuraciones cristalinas no se puede determinar, debido a que la solicitud carece de información que permita establecerlo.

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

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener nuevas formas cristalina de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina alternativas a las formas sólidas conocidas.

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

En relación con la información suministrada en la descripción, las figuras 1 a 43 corresponden a los espectros PXRD, ¹H-RMN, DSC, TGA y FTIR de los cristales del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina objeto de la presente solicitud, que si bien no se encuentran divulgados en el estado de la técnica, dicha información es simplemente una caracterización de las estructuras cristalinas que no permiten establecer que se haya resuelto algún problema mediante los mismos, o que estos posean un efecto sorprendente o inesperado en relación con el compuesto ya conocido previamente divulgado en D1.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de las nuevas formas cristalinas del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina o de las composiciones que lo contienen reclamadas en la actual solicitud, con respecto al compuesto previamente divulgado en D1.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2 divulga que cada compuesto sólido responde de manera individual a la posible formación de solvatos, y algunas formas son más estables en la presencia de agua y/o solventes, igualmente no existen programas disponibles para predecir las estructuras de hidratos y solvatos ni predeterminar sus propiedades con la finalidad de desarrollar de manera racional uno de estos sólidos para así resolver un problema específico (pág. 18, predicción de la formación de hidratos y solvatos) por lo cual este proceso de desarrollo de sólidos y solvatos se fundamenta en la aleatoriedad. En consecuencia, la formación de solvatos y cristales no obedece a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, y aunque se trata de un nuevo estado cristalino correspondiente a los cristales denominados fases I, II, III, IV, y a los solvatos de dioxano y de cloroformo, los cristales obtenidos son producto de la aplicación de una tecnología ampliamente reconocida como lo es la recristalización efectuada sobre la molécula y que se basa en la capacidad intrínseca del compuesto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

para cristalizar en una estructura determinada y retener parte del solvente en la red cristalina. Es así como posteriormente el investigador procede a establecer las propiedades fisicoquímicas del cristal obtenido y plantea una eventual aplicación industrial para el mismo y en consecuencia la identificación del presente cristal no parte de una necesidad o un problema a resolver ya que no involucra un trabajo intelectual previo que permita resolverlo mediante un diseño metodológico racional puesto que los resultados en cristalización son impredecibles.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de una molécula (Pág. 5 col. derecha) y da a conocer los avances en la identificación, predicción y caracterización de polimorfos (págs. 6 a 14).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, el cual sugiere el compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Pág. 15, col. derecha). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva alguna, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada y divulgada con anterioridad; es decir, la identificación de las nuevas formas cristalinas reclamadas y caracterizadas fisicoquímicamente, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, debido a que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas cristalinas del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina reclamadas, con respecto al compuesto ya conocida con anterioridad, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado una mejora en sus propiedades.

En consecuencia con lo anterior, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la molécula clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que aunque es nuevo por no encontrar reportados los datos de caracterización fisicoquímica presentados, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud.

Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo y formación de solvatos revelados en D2, al compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina con el fin de determinar la existencia de la otras formas cristalinas para el mismo compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión las estructuras cristalinas denominadas fases I, II, III, IV, y los solvatos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

de dioxano y de cloroformo de la reivindicación 2 y sus dependientes al igual que las composiciones que la contienen carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 2 reclama un proceso para preparar la forma de fase (I) polimórfica de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina:

Tabla 2

Características esenciales	D1	D3
Proceso para preparar la forma de fase (I) polimórfica que comprende:	El compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina puede presentar diferentes formas polimórficas(Pág. 17).	Da a conocer los métodos de preparación de sólidos cristalinos
Disolver clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente adecuado y evaporar el disolvente	Uso de un solvente orgánico o una mezcla, que puede ser éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. (Pág. 16, líneas 10 a 12).	La cristalización de API's es llevada a cabo de manera más frecuente a partir de soluciones en estado líquido y las estrategias y conceptos han sido revisadas a fondo en la literatura. (Págs. 262 a 265)

Como se indicó anteriormente, el documento D1 se considera el estado de la técnica cercano porque sugiere la obtención de formas polimórficas de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (Pág. 17), la anterioridad enseña que la reacción de síntesis para la obtención de la sal se puede realizar en medio de un solvente orgánico o una mezcla de dos, en donde dicho solvente orgánico puede ser éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (Pág. 16, líneas 10 a 12).

La diferencia entre la invención, definida en la presente solicitud y el proceso de D1 consiste en que no se especifica como producto la formación de una forma cristalina de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

El documento D3 divulga que la búsqueda y el control de las formas de estado sólido ha motivado el desarrollo de nuevos métodos de cristalización a partir de soluciones líquidas, los fluidos supercríticos y sólidos a través de métodos sin disolvente. La cristalización de API's se realiza con mayor frecuencia a partir de soluciones en estado líquido (Págs. 262 a 265).

El efecto logrado por el proceso reivindicado consiste en la obtención de un cristales alternativos de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina. Sin embargo, la solicitud carece de información que permita establecer una ventaja o efecto técnico inesperado o sorprendente en relación con este proceso y el compuesto obtenido.

Por lo tanto, el Problema técnico objetivo a resolver consiste en ¿cómo obtener cristales alterativos a partir del compuesto divulgado en D1?

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, con

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

fundamento en las enseñanzas de D3 se encontraría motivada a aplicar el proceso de cristalización con solventes para elaborar cristales alternativos del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina utilizando diversos solventes orgánicos o sus mezclas, para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud y sus dependientes, por lo cual se consideran obvias.

En respuesta al requerimiento realizado por Art. 45 la sociedad solicitante argumenta que en cuanto a la falta de unidad de invención el concepto inventivo general reside en la provisión de formas sólidas derivadas de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina. Dado que la presente solicitud describe y caracteriza por primera vez formas sólidas polimórficas o solvatadas de su clorhidrato, el concepto inventivo general no estaría anticipado sino que sería una característica diferenciadora común frente al arte previo. Agrega la solicitante que puede considerarse que el polimorfo 1 es un producto final y que los polimorfos II, III y IV y los solvatos de dioxano y cloroformo son intermediarios para la obtención de dicha forma cristalina I. Dado que el producto final (polimorfo 1) se obtiene directamente de los productos intermedios que comprenden los mismos elementos estructurales esenciales, por lo tanto debe considerarse que hay unidad de invención entre ellos

Al respecto, esta Superintendencia reitera que la materia reivindicada en la presente solicitud carece de unidad de invención debido a que los procesos reivindicados son diferentes entre sí y dan lugar a productos cristalinos diferentes, como se indicó en el análisis anterior, la falta de unidad de invención también se evidencia en la presencia de múltiples reivindicaciones independientes de la misma categoría que se diferencian en sus características técnicas y que están direccionadas a desarrollar productos diferentes. En cuanto al argumento de la solicitante que indica que el concepto inventivo general no estaría anticipado, esta Oficina señala que cada proceso reivindicado posee características técnicas diferentes y están orientados a la obtención de sólidos y solvatos diferentes como lo son las formas de fase, I, II, III, IV, un solvato de dioxano y un solvato de cloroformo, en consecuencia no existe un concepto común inventivo en estas reivindicaciones ya que el objeto de las mismas no es obtener la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, si no diversos sólidos polimórficos derivados del mismo lo cuales son productos con propiedades fisicoquímicas diferentes que no forman un solo concepto inventivo ya que no están vinculados, puesto que el conjunto de características técnicas de cada proceso no son comunes a todas las invenciones. En consecuencia, este Despacho mantiene la objeción por falta de unidad de invención para las reivindicaciones 1 a 17.

En relación con el argumento de la solicitante que indica que los polimorfos II, III y IV y los solvatos de dioxano y cloroformo son intermediarios para la obtención de la forma cristalina I, esta Superintendencia encuentra que este argumento no es coherente con el capítulo reivindicatorio ya que ninguna de las cláusulas del mismo esta direccionada a obtener la forma cristalina I a partir de los supuestos intermediarios, por lo tanto no puede atribuirse unidad de invención a procesos que permiten obtener diferentes compuestos bajo el argumento de que eventualmente estos polimorfos serían utilizados para la obtención del polimorfo (I) cuando ello no es el objeto del pliego reivindicatorio.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

En cuanto al nivel inventivo de la solicitud la solicitante afirma que La diferencia entre la presente invención y D1 se basa en que el compuesto no está en forma de base libre sino como sal de hidrocloreto en forma sólida polimorfa o solvatada. El efecto técnico derivado de dicha diferencia técnica es la **gran estabilidad** de la forma cristalina I. Las otras formas polimórficas, es decir, las formas polimórficas II, III y IV, y las formas solvatadas sólidas de cloroformo y dioxano, son útiles para la obtención de la forma I. Por lo tanto, de acuerdo con documento más cercano del arte previo, el problema técnico objetivo debe considerarse como la obtención de una forma derivada del compuesto 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1 H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina con propiedades mejoradas, como por ejemplo con una alta estabilidad. El problema lo resuelve la presente invención tal y como se demuestra, por ejemplo, en los ejemplos 1.8 y 1.9 Y las figuras 7, 18 Y 19, donde la figura 7 muestra espectros de ¹H-RMN de varios ejemplos de la forma 1 que se molieron en un mortero de ágata comprobándose por los mencionados espectros que no hay pérdidas de HCl o descomposición de las muestras.

En relación con los anteriores argumentos, esta Superintendencia aclara a la solicitante que el documento D1 sí divulga la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1 H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, ya que dicha anterioridad establece que dicho agente puede estar en forma de sal, preferiblemente sal clorhidrato como se observa en los ejemplos de la anterioridad, esta sal se obtienen mediante la adición de ácido clorhídrico en una por reacción de la base libre del compuestos con una cantidad estequiométrica apropiada de ácido en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos, siendo generalmente el medio no acuoso el isopropanol, lo que puede dar lugar a la formación de solvatos (Pág. 16, líneas 6 a 19). Ahora bien, la solicitante indica que el efecto técnico derivado es la gran estabilidad de la forma cristalina (I), sin embargo este Despacho encuentra que la forma I en cuestión no es la única forma cristalina objeto de la solicitud, se reitera a la solicitante que la solicitud carece de información que permita evidenciar un efecto técnico inesperado o sorprendente el cual debe ser evidente para la totalidad de la materia reclamada, es decir que las formas polimórficas II, II y IV, y las formas solvatadas sólidas de cloroformo y dioxano deben tener nivel inventivo por sí mismas y no por el hecho de que eventualmente pueda obtenerse la forma polimórfica (I) a partir de las anteriores. Del mismo modo, se reitera que el objeto de las reivindicaciones no está orientado a obtener la forma de fase I a partir de las formas II, II y IV, y las formas solvatadas sólidas de cloroformo y dioxano, por lo cual el argumento de la solicitante está por fuera del contexto de la materia reclamada.

En relación con el argumento de la solicitante en cuanto a una mayor estabilidad de la forma I, esta Oficina encuentra que los resultados presentados no pueden considerarse evidencia de una mejor estabilidad que la sal divulgada en D1, por lo cual no puede atribuirse una ventaja o efecto inesperado a la materia reclamada, por otra parte no se divulga un estudio de estabilidad real en la descripción que involucre las condiciones técnicas bajo las cuales se evalúa esta propiedad como lo son el tiempo, la temperatura y la humedad. Los ensayos de RMN tan solo evidencian la presencia de la sal clorhidrato de compuesto 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1 H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina y estos no son sorprendentes ya que es una técnica empleada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

principalmente para la elucidación de estructuras moleculares y aunque también se puede emplear con fines cuantitativos y en estudios cinéticos y termodinámicos los resultados presentados en la descripción no están relacionados con estos últimos aspectos, por otra parte, la trituración de la muestra si bien puede dar lugar a un pérdida de la estructura cristalina no hay razón para pensar que se pueda dar lugar a pérdida de la estructura química de la sal o descomposición de la misma, ya que de hecho la trituración de la muestra es parte del procedimiento que debe realizarse para el análisis por ^1H -RMN.

Por otra parte, los resultados de la caracterización fisicoquímica presentados en la descripción tales como el PXRD, se derivan de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud. Esta Superintendencia reitera que la presente solicitud carece de altura inventiva ya que como se indicó anteriormente la formación de polimorfos y solvatos no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, y aunque se trata de un nuevos estados cristalinos correspondientes las formas polimórficas II, III y IV, y las formas solvatadas sólidas de cloroformo y dioxano del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1 H-pirazol-3-il]oxiletil]morfolina, los cristales obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada y retener parte del solvente en su estructura. Igualmente, los procesos utilizados para desarrollar los cristales reclamados corresponden a la aplicación de la tecnología de recristalización previamente divulgada en D1 y D2 y al carecer el producto obtenido a través de dicho método de nivel inventivo el método para obtenerlo tampoco es sorprendente ya que no resuelve ningún problema a través del mismo.

Igualmente, no es posible concluir que el simple hallazgo e identificación de una nueva forma cristalina, como las aquí reivindicadas, envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la identificación de las nuevas formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante las técnicas de DRX, no representan un avance técnico real porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de cada una de las formas cristalinas reclamadas en relación con el clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina conocido en D1, el cual es activo en el tratamiento de enfermedades en que se encuentra involucrado el receptor sigma, en particular para el tratamiento de la psicosis, siendo en consecuencia estructuras cristalinas alternativas que no solucionan ningún problema técnico.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35982

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-151303

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "POLIMORFOS Y SOLVATOS DE CLORHIDRATO DE 4-[2-[[5-METIL-1-(2-NAFTALENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]OXI]ETIL]MORFOLINA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 May 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández