

RAD: 12-151303- -6	FECHA: 2014-01-24 11:06:10
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto:	Radicación:	12-151303- 6
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	688
	Folios:	8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2011/051630				
Fecha de Presentación Internacional	04/02/2011				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

—

Descripción:	Radicado No. 12-151303-00000-0000	04/09/2012
Reivindicaciones:	Radicado No. 12-151303-00000-0000	04/09/2012
Prioridad:	EP 10382025.4	04/02/2010
	EP 10382226.8	09/08/2010

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuandola solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no

se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Para el caso de la presente solicitud se estudiarán las reivindicaciones 1 a 18 (Radicado No. 12-151303-00000-0000).

Título de la solicitud: "POLIMORFOS Y SOLVATOS DE CLORHIDRATO DE 4-[2-[[5-METIL-1-(2-NAFTALENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]OXI]ETIL]MORFOLINA".

El problema planteado en esta solicitud 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 la solicitud en estudio proporciona 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.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/4152; A61K9/16; A61P25/00; C07D231/22.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 16 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no caracteriza las estructuras cristalinas de manera adecuada, lo cual no permite identificar claramente las formas reclamadas. Un cristal se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN- ^{13}C
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio de cristales en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado. En consecuencia se recomienda al solicitante hacer una correcta caracterización del cristal desde la reivindicación independiente.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 7 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

1° 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.

2° Procedimiento para la preparación de la forma de fase I.

3° Procedimiento para la preparación de la forma de fase II.

4° Procedimiento para la preparación de la forma de fase III.

5° Procedimiento para la preparación de la forma de fase VI.

6° Procedimiento para la preparación de solvato de dioxano.

7° Procedimiento para la preparación de solvato de cloroformo.

No se guarda un concepto común inventivo porque los procedimientos dan lugar a sólidos diferentes.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 4 de febrero de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan 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 las 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).

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

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una 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.

Características esenciales	D1
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	Un compuesto cristalino o un solvato de la sal de adición clorhidrato de de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (Pág. 15, ejemplo 61; Pág. 16, líneas 6 a 19; Pág.17; líneas 5 a 9).

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual 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

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

CC=US&NR=2002137903A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020926&DB=EPODOC&locale=en_EP.

2] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X01000977>.

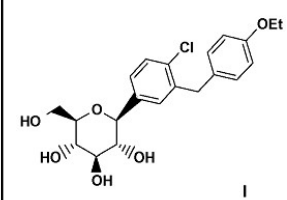
sal, preferiblemente sal clorhidrato obtenido mediante la adición de ácido clorhídrico en una por reacción de la base libre del compuestos con una cantidad estequiométrica apropiada de ácido en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos, siendo generalmente el medio no acuoso el isopropanol, lo que puede dar lugar a la formación de solvatos (Pág. 16, líneas 6 a 19).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, teniendo en cuenta que la misma no se refiere a ninguna forma solvatada o polimórfica en particular abarcando todas las formas posibles como las que se divulgan en el documento D1. Por lo tanto la reivindicación 18 dependiente de la reivindicación 1 carece de novedad.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 2 consiste en una forma sólida del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

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	 I	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 las fases I, II, III, IV, un solvato de dioxano, un solvato de cloroformo, que presentan los valores de 2θ especificados usando radiación de cobre (Cu _{Kα1} 1,54060 Å)	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).

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³) 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

3 http://www.pcb.ub.edu/centredepats/pdfs/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

característicos de los espectros de difracción de rayos X de la reivindicación 2, mientras que en la anterioridad no se divulga dicha caracterización.

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 o hidratos, y algunas formas son más estables en la presencia agua y/o solventes, igualmente no existen programas disponibles para predecir las estructuras de hidratos y solvatos ni predeterminedar 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 recrystalización efectuada sobre la molécula y que se basa en la capacidad intrínseca del compuesto 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 este orden de ideas, 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.

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

Evaluación de patentabilidad del grupo inventivo 2.

La reivindicación 3 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.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

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	No lo divulga.	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 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 D2 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 fundamento en las enseñanzas de D2 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 3 de la solicitud y sus dependientes, por lo cual se consideran obvias.

9. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006/021462	1 a 10 y 18	Novedad Nivel inventivo
D2	Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001) 3-26	2 y 18	Nivel inventivo
D3	Advanced Drug Delivery Reviews, 56 (2004) 241-274	3 a 10	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-01-28

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo