



Bogotá, D.C., Noviembre 14 de 2014

Doctor
Pablo Felipe Robledo del Castillo
Superintendente de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REFERENCIA: SOLICITANTE: Bayer Intellectual Property GmbH
TITULO: 1-[6-(MORFOLIN-4-IL)PIRIMIDIN-4-IL]-4-(1H-1,2,3-
TRIAZOL-1-IL)-1H-PIRAZOL-5-OLATO SÓDICO Y
PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN
EXPEDIENTE: 2013-109274

RECURSO DE REPOSICIÓN

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, actuando como Apoderada de la sociedad Bayer Intellectual Property GmbH, interpongo Recurso de Reposición contra la Resolución No. 56402 del 23 de septiembre de 2014, notificada por listado No. 39 desfijado el 30 de octubre de 2014, por medio de la cual se niega el privilegio de patente a la invención titulada “1-[6-(MORFOLIN-4-IL)PIRIMIDIN-4-IL]-4-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-1H-PIRAZOL-5-OLATO SÓDICO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN”.

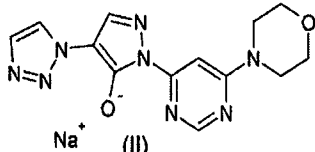
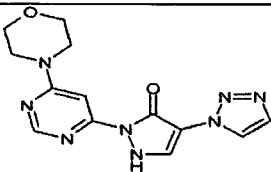
I. FUNDAMENTOS DEL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

El Superintendente de Industria y Comercio considera que la totalidad de las reivindicaciones contenidas en la solicitud de patente de invención titulada 1-[6-(MORFOLIN-4-IL)PIRIMIDIN-4-IL]-4-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-1H-PIRAZOL-5-OLATO SÓDICO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN carecen de nivel inventivo, y en consecuencia, niega el derecho de patente para este invento.

El Superintendente de Industria y Comercio fundamenta su decisión en las siguientes consideraciones:

“(…) 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) D1y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Sal sódica del compuesto	No señala en particular la sal sódica pero menciona: o una de sus sales (ej. sal sódica o potásica) (ver pág. 12, líneas 19 y 20 y ejemplo 71)	Sales de compuestos activos tales como sal de sodio (ver tablas 6 y 7)

 Na⁺ (II)		de principios activos farmacéuticos
--	---	--

(...) La diferencia entre el compuesto de la invención, y lo revelado en D1, consiste en que se está reclamando en particular el 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato sódico, es decir la sal sódica del compuesto revelado en la anterioridad.

En este punto es necesario reiterar lo que se mencionó claramente en el examen de fondo, que la sal de un compuesto conocido sea una sal sódica no concede ningún efecto técnico inesperado o una ventaja técnica porque como se puede comprobar a partir del arte previo, para el compuesto del ejemplo 72 la actividad inhibidora de HIF proil hidroxilasa representada en valores IC₅₀(μM) es de 0.49 (D1: ver tabla 1). Es decir, que la sal clorhidrato se comporta igual, en cuanto a su actividad, que la sal sódica porque en el capítulo descriptivo de la presente invención (pág. 27, última línea) se menciona que el compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la invención inhibe la actividad de la HIFproilhidroxilasa en este ensayo con un valor de 0,47 μM. Lo anterior demuestra que la sal reclamada en la presente invención no tiene ningún efecto técnico sorprendente o inesperado frente a otras sales.

(...) una persona normalmente versada en la materia, al observar el compuesto conocido de la anterioridad D1, junto a sus conocimientos básicos en química orgánica y en las sales farmacéuticamente aceptables reveladas en D2, habría podido “proponer” alguna de sus sales, como ocurre con la sal sódica de la presente invención, como una alternativa para llegar a la reivindicación 1 y por tanto se considera obvia. En consecuencia la reivindicación 1 no cumple el requisito de nivel inventivo al igual que las reivindicaciones dependientes 2 y 6.

Para las reivindicaciones 4 y 5, tampoco cumplen el requisito de Nivel Inventivo, tal como se mencionó en el examen de fondo, porque reclaman procesos de preparación de dicha sal sódica, la cual simplemente corresponde a una reacción entre el compuesto de fórmula (I), que presenta equilibrio ceto-enol, y que por sus características cuando se encuentra en su forma de alcohol se comporta como un ácido débil, que puede donar fácilmente su protón de hidrógeno y reemplazarlo por uno que sea mejor atraído por la fracción nucleofílica O- que presenta la molécula cuando se encuentra reaccionando con una base como la propuesta, es decir una base sódica. (...)

La característica de higroscopicidad mejorada de la sal sódica frente a la sal potásica es apenas lógica de inferir puesto que todas las sales presentan características especiales, intrínsecas y particulares y el punto de comparación se debe relacionar frente a si la sal sódica mejora la actividad o no del principio activo adecuado contra enfermedades cardiovasculares y hematológicas, renales y en curación de heridas, y esto, como se demostró anteriormente, no ocurre puesto que otro tipo de sal como la sal clorhidrato presenta la estadísticamente la misma actividad de la sal aquí reclamada, lo que evidencia aún más que no existe sustento técnico para atribuir una ventaja o mejoría técnica a la sal de la presente invención”.

II. CONSIDERACIONES

2.1. El objeto de la invención titulada: “1-[6-(MORFOLIN-4-IL)PIRIMIDIN-4-IL]-4-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-1H-PIRAZOL-5-OLATO SÓDICO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN” y el problema a resolver por la invención.

El objeto de la invención es proporcionar 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato de sodio, adecuado contra enfermedades cardiovasculares y hematológicas, renales y en curación de heridas y procedimiento para su preparación.

El compuesto de la invención en su base libre es higroscópico y en condiciones normales del entorno (20-35°C, presión normal) absorbe hasta 6% en peso de agua en ambientes con humedad relativa mayor a 30%; si la humedad relativa es menor que el 30% el compuesto de la invención en su base libre que contiene agua, puede nuevamente ceder agua. Esta absorción y cesión de agua dificulta el manejo de este compuesto en el ámbito farmacéutico y por lo tanto, existía la necesidad de obtener una forma más estable del compuesto de la invención; por lo que el problema a resolver por la invención era proveer una composición que tuviera como principio activo el compuesto de la invención, pero que fuera estable para la preparación de formas farmacéuticas más eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y hematológicas, renales y en curación de heridas.

Los inventores en este caso lograron obtener el 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato de sodio el cual cumple con las características deseables desde el punto de vista farmacéutico.

2.2. El requerimiento de nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 establece que una invención demuestra nivel inventivo si no resulta obvia o no se deriva de manera evidente del estado de la técnica para una persona medianamente versada en el arte.

Para que una invención resulte sin nivel inventivo, su objeto deberá ser obvio o derivable de manera evidente; entonces no necesitaría de prueba alguna para saber el resultado del objeto de la invención bien porque existen instrucciones específicas para su obtención, o porque existen sugerencias claras y precisas que lleven a cualquier persona a la misma posibilidad de solución.

Entonces, cuando el resultado objeto de la invención sea el efecto de una investigación en donde no hubo instrucciones específicas que apunten al resultado que se evalúa, o cuando existiendo sugerencias sobre dicho posible resultado, existía la posibilidad de que dichas sugerencias pudieran producir otros resultados, se comprobará el cumplimiento del requisito del nivel inventivo.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha establecido lo siguiente con respecto al nivel inventivo, haciendo referencia al Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina:

"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica en forma evidente para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida.

*La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué "cantidad" de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias."*¹

¹ Proceso 36-IP-2010. Interpretación prejudicial de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de 14 de septiembre de 2000 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena formulada por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Patente: Ropa interior desechable. Actor: UNI – CHARM CORPORATION. Proceso Interno N° 2007-0151.

El análisis de nivel inventivo que siguió ese Despacho en este caso, corresponde al método “problema-solución” ampliamente conocido y utilizado por otras Oficinas de Patentes para evaluar el nivel inventivo.

Habiendo aclarado algunos aspectos sobre el concepto del nivel inventivo, se entrará a demostrar cómo la presente invención no es obvia ni evidente a partir de los documentos disponibles en el estado de la técnica.

2.3. La invención no se deriva de manera evidente de las enseñanzas contenidas en los documentos D1 (WO2008067871) y D2 (Handbook of pharmaceutical salts) en combinación.

La reivindicación 1 contenida en el capítulo reivindicatorio modificado que se radicó el 28 de agosto de 2014 consiste en 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato de sodio de acuerdo con el compuesto de fórmula (II).

El documento D1 (WO2008067871) divulga derivados de dihidropirazolona sustituidos, procesos para su preparación y su uso contra patologías cardiovasculares y hematológicas, entre otros. Este documento revela el compuesto de la invención, pero en su forma de base libre y no en la forma de sal sódica de la presente invención.

El documento D2 divulga ácidos y bases empleados en la formación de sales farmacéuticamente aceptables, así como el mejoramiento de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos mediante la formación de sales; pero en ninguna parte menciona ni sugiere la formación de sales para el compuesto de la invención y mucho menos revela las ventajas demostradas por la sal sódica de la invención.

En la aplicación del método “problema-solución”, ese Despacho considera que el Problema Técnico Objetivo planteado por la solicitud es: *“¿cómo modificar el compuesto 2-(6-morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona, para obtener la sal sódica del mismo?”*; sin embargo, problema no es exacto por cuanto lo que realmente busca el solicitante es encontrar un forma cristalina del compuesto de interés que sea más estable y contrarreste su alta higroscopicidad que afecta su capacidad de preparar formas farmacéuticas. En este momento de plantearse el problema, la solicitante no sabía que la sal sódica sería aquella que ofrecería las condiciones deseadas para dar respuesta a la problemática planteada a los inventores de esta solicitud.

El Despacho ha desestimado la relevancia de los datos suministrados en respuesta al examen de patentabilidad dentro de este caso.

Al parecer el análisis del Despacho sólo fija la atención en la actividad biológica del compuesto 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato; y compara las actividades biológicas de la base libre, la sal de clorhidrato y la sal de sodio. Sin embargo, la actividad no es la única propiedad de un compuesto que es importante. Hay otras propiedades importantes como la higroscopicidad.

Nuevamente se debe señalar que los inventores en este caso tuvieron que elegir entre muchas opciones, cuál sería la forma de resolver el problema de la higroscopicidad del compuesto de la fórmula (I) (base libre). Sin embargo, no hay indicación en el arte previo citado por el Despacho, que una sal debería ser utilizada para resolver el problema de la higroscopicidad del compuesto de fórmula (I) y si la sal si pudiera ser utilizada, no hay ninguna indicación sobre cuál es la sal que resuelve el problema.

La sal de sodio fue una selección de los inventores de entre todas las varias sales que pudieron haber elegido.

En la respuesta al examen de patentabilidad se presentaron resultados comparativos entre a sal de potasio y la sal sodio de la invención. Como muestran dichos datos es muy sorprendente que la sal de sodio sea mucho mejor en sus propiedades que la sal de potasio. Debe recordarse que el potasio es un elemento muy cercano al sodio en la tabla periódica, pero la sal de potasio muestra una higroscopicidad comparable a la del compuesto de fórmula (I) y por lo tanto, no resuelve el problema planteado en la invención.

Se debe recordar que la sal de potasio, compuesto de formula (III), es higroscópica y en condiciones atmosféricas (20°C-35°C, presión atmosférica), toma cerca del 5% en peso de agua. Esta absorción de agua comienza a una humedad atmosférica relativa del 20%. A una humedad atmosférica relativa del 50%, la absorción de agua es de aproximadamente el 5% en peso de agua. Ahora bien, si la humedad atmosférica decrece por debajo del 10%, la sal de potasio suelta parte del agua que ya había absorbido. Esta absorción y posterior cesión de agua, está en relación directa con la posibilidad de manipulación del compuesto de formula (III), por ejemplo en operaciones de pesaje y la producción del compuesto de formula (III) en una forma farmacéutica uniforme, estable y definida, lo que evidentemente dificulta su manipulación.

En los diagramas mostrados en respuesta del examen de patentabilidad, se pudo evidenciar que el compuesto de formula (I) y la sal de potasio (compuesto de formula (III)) muestra unas graficas de SVD (sorción de vapor dinámica) muy similares; es decir no son recomendables para la preparación de formas farmacéuticas. Mientras que el diagrama de la sal de sodio, a pesar de estar formada con un elemento muy similar al potasio por su cercanía en la tabla periódica, tuvo perfiles de SVD muy diferentes demostrando que la sal de sodio (compuesto de formula (II)) es diferente en sus propiedades a la base libre y a la sal de potasio ya que la sal de sodio no es higroscópica y bajo condiciones ambientales (20-35°C y presión atmosférica) **incluso a elevada humedad atmosférica relativa de hasta el 90%, puesto que su contenido de agua cambia solo en una extensión mínima, es decir de menos de 0.5% en peso.**

La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones, establece con respecto al requisito de nivel inventivo, lo siguiente:

"Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema." (Subrayado fuera de texto)²

En este caso se requiere de corroboración y se supera el obstáculo de pensar que la sal sódica se comportaría de forma similar a la sal potasio por cuanto el sodio y el potasio tienen características similares; y en consecuencia, es sorprendente que la sal sódica presente un comportamiento higroscópico diferente al reportado por la sal de potasio, y que en efecto, si sirva para obtener preparaciones farmacéuticas estables.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2011. Página 119.

El uso de acuerdo a la invención de la sal de sodio asegura que comparado con el compuesto de fórmula (I) (forma base libre), se consigue una estabilidad significativamente más alta con respecto a la absorción o liberación del agua en los casos de variación la humedad atmosférica.

Por lo tanto no es obvio conseguir un compuesto con menos higroscopicidad con la preparación de sal de sodio del compuesto de interés.

Entonces en la última etapa del método "problema-solución" que consiste en la respuesta a la pregunta si en el estado de la técnica en su conjunto hay enseñanzas que indicaran a una persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para resolver el problema de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva, la respuesta es NO.

Como la respuesta a este interrogante es negativa, entonces la invención tiene nivel inventivo frente a las enseñanzas comprendidas en D1 y D2.

III. PODER

El poder que me faculta para actuar obra en el expediente.

IV. SOLICITUD

Por los argumentos anteriores, solicito al Señor Superintendente de Industria y Comercio, se sirva:

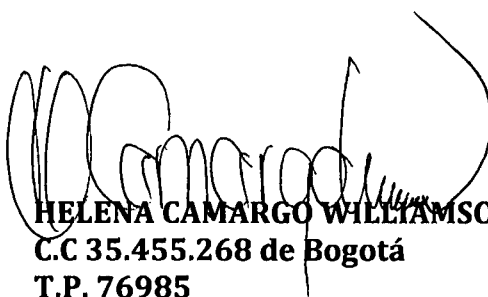
- Revocar la Resolución No. 56402 del 23 de septiembre de 2014, por medio de la cual se niega el privilegio de patente a la invención titulada "1-[6-(MORFOLIN-4-IL)PIRIMIDIN-4-IL]-4-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-1H-PIRAZOL-5-OLATO SÓDICO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN".
- Conceder el privilegio de patente a todas las reivindicaciones de la invención 1-[6-(MORFOLIN-4-IL)PIRIMIDIN-4-IL]-4-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-1H-PIRAZOL-5-OLATO SÓDICO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN.

V. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas ubicadas en la Carrera 7 No. 71-52 Oficina 504.

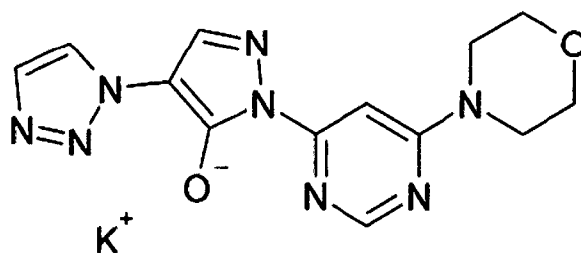
Del Señor Superintendente,

POSSE HERRERA RUIZ


HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá
T.P. 76985

EJEMPLO

Datos de la sal de potasio (compuesto de fórmula (III)) comparado con el compuesto de fórmula (I) la sal de sodio (compuesto de fórmula (II)).

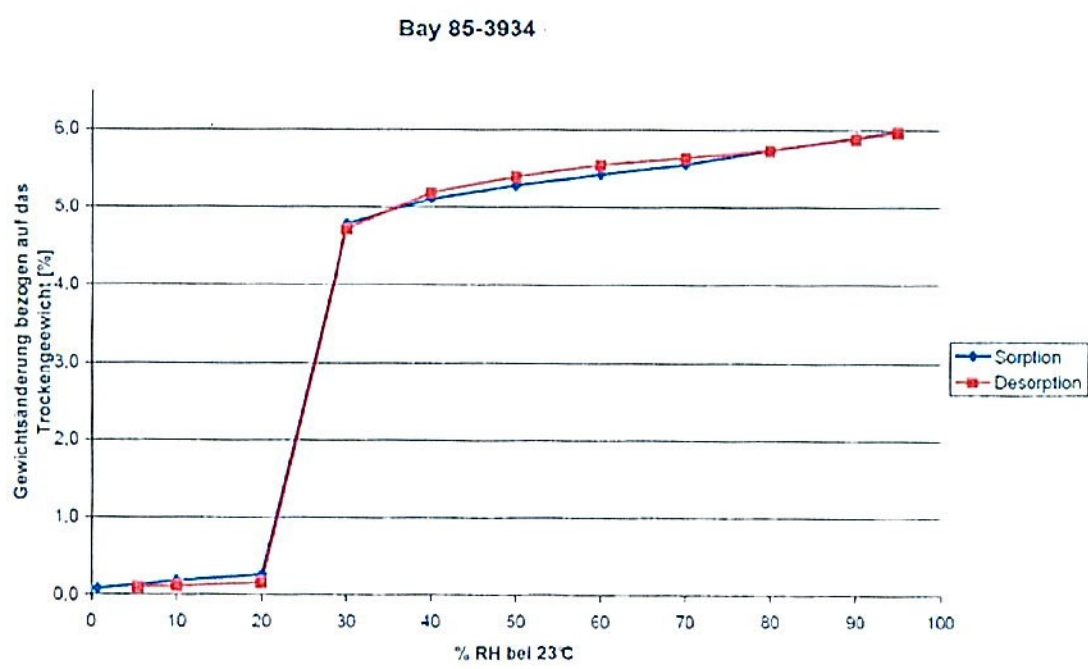


(III)

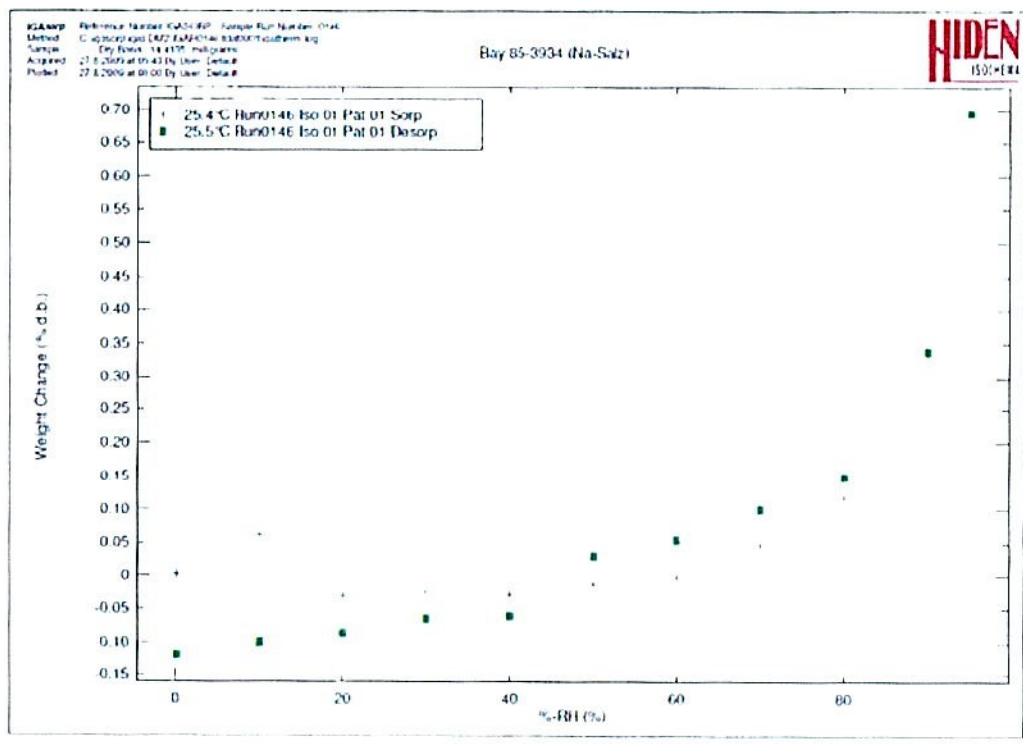
En comparación a la sal de sodio (el compuesto de fórmula (II)), la sal de potasio (compuesto de fórmula (III)) es higroscópico y en condiciones atmosféricas (20°C-35°C, presión atmosférica), toma cerca del 5% en peso de agua. La toma de agua comienza a una humedad atmosférica relativa del 20% rh. A una humedad atmosférica del 50% rh, la toma es aproximadamente del 5% en peso de agua. Si la humedad atmosférica decrece por debajo del 10% rh, el compuesto de fórmula (III) suelta parte del agua que comprende. Esta toma de agua o desprendimiento de agua, se relaciona con la posibilidad de manipulación del compuesto de fórmula (III), por ejemplo en operaciones de pesada, y la producción del compuesto de fórmula (III) en una forma uniforme, estable y definida para sus uso en medicamentos o en la producción de medicamentos que comprenden el compuesto de fórmula (III) es más complicada.

La sorción de vapor dinámica (SVD, DVS en inglés) del compuesto de fórmula (I).

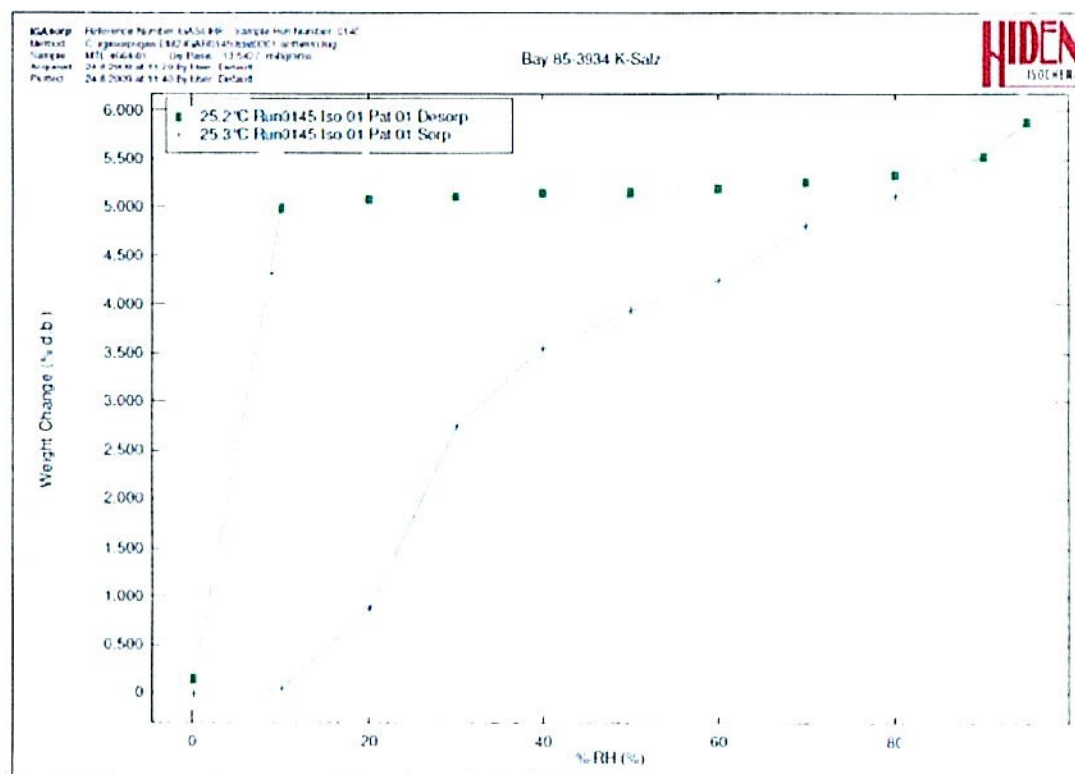
8



La sorción de vapor dinámica (SVD, DVS en inglés) de la sal de sodio (compuesto de fórmula (II)).



La sorción de vapor dinámica (SVD, DVS en inglés) de la sal de potasio (compuesto de fórmula (III)).



El compuesto de fórmula (I) y la sal de potasio (compuesto de fórmula (III)) muestra unas gráficas de SVD muy similares. Con estos diagramas se puede mostrar que el diagrama de la sal de sodios (compuesto de fórmula (II)) es diferente y que la sal de sodio no es higroscópica y bajo condiciones ambientales (20-35°C y presión atmosférica) incluso a elevada humedad atmosférica de hasta el 90% rh su contenido de agua cambia solo en una extensión mínima, es decir de menos de 0,5% en peso.