

CITACION NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

254
**Prosperidad
para todos**

Radicación : 7-53905-11-0 Fecha: 2012-08-03 10:45:53
Trámite : 11 PATENTEYII
Evento : 378 FASE NACIONAL I
Actuación : 432 COMUNICACIOADM
Destinatario : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Folios 1

Señor (a) (es)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
CRA. 4 NO. 72-35
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 47308
Fecha : 31/07/2012
Expediente : 7-53905
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en el página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

))))

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000

))))Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26-55 Int. 2 Tel 5880070

))))Call Center 5920400 . Línea 018000-910165

))))Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co

))))Bogotá D.C. Colombia



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

EI 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 29 de mayo de 2007, con el N° 07-053905-00000-0000, por la sociedad Kowa Co., LTD., y D. Western Therapeutics Institute, INC., a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL)SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2005/021844 del 29 de noviembre de 2005.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 583 del 18 de diciembre de 2007, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 00038 y notificado por fijación en lista el 5 de enero de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 211 a 220 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 07-053905-00009-0000 del 29 de marzo de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 8 (folio 231) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: 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

Página 1 de 11

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1735689256

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 Int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

de aplicación industrial."

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 8 contenidas en el folio 231, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la invención se refiere a la necesidad de proporcionar un compuesto cristalino del compuesto clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina más estable en comparación con la forma anhidra ya existente. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

6.2. 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 invocada, es decir, el 29 de noviembre de 2004.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 99/20620	Isoquinoline derivative ad drug	29/04/1999
D2	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON. VOL 2. 19ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo 83 Preformulación (Pág.s 2226-2231).	Preformulación Polimorfismo Formación de sales.	1995

El documento D1¹ divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la siguiente fórmula o sales farmacéuticamente aceptables (Pág. 5,

1. http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&adjacent=true&locale=en_gb&FT=D&date=19990429&CC=WO&NR=9920620A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

renglones 10-11, compuesto I). Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico (Pág. 6, renglones 4-11):

Por su parte, el documento D3 (folios 200-210) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6.3. 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 compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina"* (folio 231).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D3
(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina	(S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (Compuesto I, pág. 5)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino.
Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina que exhibe picos característicos, en un patrón de difracción de rayos X en polvo a un ángulo (2θ) de 8.660, 15.240, 17.180, 25.100, 25.780, 26.780,	No lo divulga	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos X es un método convencional



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

28.100, 30.060, y 33.200		
--------------------------	--	--

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office²) posición adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Papathoma³, ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

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

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

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

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (e). Punto de fusión, densidad, reactivada y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los

2 http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf.

3 Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

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

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

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 (Fis. 103 a 104) porque enseña el compuesto denominado clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (compuesto de fórmula I, Pág. 7) y sus sales farmacéuticamente aceptables entre ellas las sales de clorhidrato formadas por la reacción con ácidos de tipo inorgánico como el ácido clorhídrico. (Pág. 6, renglones 4-11); es decir D1 ya divulga la existencia de la sal clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina en forma cristalina y su actividad terapéutica para prevenir o remediar un accidente cerebrovascular y enfermedades relacionadas con lesiones isquémicas.

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 el clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina cristalino reclamado presenta un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: 8.660, 15.240, 17.180, 25.100, 25.780, 26.780, 28.100, 30.060, y 33.200° en 2θ.

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 la diferencia permite obtener una nueva forma cristalina del compuesto (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina que posee la misma capacidad de disminución en la presión sanguínea y el mismo aumento del ritmo cardíaco que la forma anhidra previamente sugerida en D1.

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 proporcionar una

Página 5 de 11

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1735689256

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede SAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 Int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

sal de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina más estable en comparación con la forma anhidra ya existente.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en donde se proporcionan las tablas 5 a 7 (Fis. 81 a 83) con el fin de soportar el objeto de la solicitud se encuentra que:

- Ejemplo 1 corresponde a clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina producido con isopropanol.
- Ejemplo 3 corresponde a clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (f. 80) producido con acetona.

En la tabla 5 se puede observar que el clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina del ejemplo 1 tiene una adecuada estabilidad térmica, no obstante, estos datos no son comparativos por lo que no se evidencia ninguna ventaja frente a la forma anhidra.

En el ejemplo de ensayo 2 (higroscopicidad) se compara la forma dihidratada obtenida en el ejemplo 1 con la del ejemplo 3, y afirma el solicitante que el agua del anhidrato se incrementó de 0 a 40%, sin embargo, las tablas 6 y 7 muestran los resultados de las dos formas dihidrato y el solicitante omite los resultados comparativos de hidratación frente a la forma anhidra desde tiempo 0.

Tal como se puede observar según lo expuesto anteriormente, se describen las propiedades de la forma cristalina dihidrato obtenida en los ejemplos 1 y 3 para el compuesto (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina; pero a partir de esta información no es posible corroborar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque la comparación técnica se realiza entre dos dihidratos del compuesto (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina obtenidos en los ejemplos 1 y 3, pero no con respecto a la forma cristalina del mismo compuesto divulgada en D1 (clorhidrato anhidro)

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con una mayor estabilidad y biodisponibilidad de la nueva forma cristalina del compuesto clorhidrato dihidrato (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina reclamado en la actual solicitud y que había sido previamente sugerido en D1, con respecto a la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

forma cristalina anhidra del mismo compuesto considerado el estado de la técnica más cercano.

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 D3, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 206 Pág. 2227), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl. 206 Pág. 227 columna de derecha).

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 enseña la capacidad del compuesto (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina para formar sales y permanecer en forma cristalina, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Fls. 207-210).

De tal manera que, no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, 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 la forma cristalina del compuesto clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina reclamado,

Página 7 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

con respecto a la forma cristalina ya conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad, biodisponibilidad y menor higroscopicidad.

Por lo tanto, no es posible concluir la realización de composiciones a partir de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, puesto que la molécula (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la preparación de composiciones con dicho compuesto no representan un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica, porque el efecto asociado a las composiciones no fue demostrado en la descripción de la solicitud, teniendo en consideración que el clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina del ejemplo 1 si bien tiene una adecuada estabilidad térmica, sus composiciones no fueron ensayadas en forma comparativa, por lo que no se evidencia ninguna ventaja en relación con las composiciones que comprenden la forma anhidra.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la molécula (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, que aunque es nuevo por no encontrar reportados los datos de DRX 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 D3 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud.

De acuerdo con lo anterior, 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 revelados en D3, al compuesto clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (de la cual D1 sugiere su capacidad de cristalizar) con el fin de determinar la existencia de la otra forma cristalina para el mismo compuesto tal como la reivindicada, y adicionalmente utilizaría técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio⁽⁴⁾, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc., con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino como el reivindicado. Por otra parte, es evidente que luego de la

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

Identificación de las propiedades fisicoquímicas del clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, es sencillo establecer una aplicación farmacotécnica, por lo cual la composición farmacéutica de las reivindicaciones 7 y 8 también carecen de nivel inventivo al no poseer un efecto técnico sorprendente o superior a las composiciones de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina conocidas en el arte previo.

Es oportuno aclarar que, según el solicitante cualquier referencia a una forma cristalina efectuada por un documento del estado del arte sin que incluya una adecuada caracterización técnica no puede ser considerada como un antecedente válido del estado del arte. Al respecto esta Superintendencia se permite reiterar que contrario a la anterior afirmación, en relación con polimorfos el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha establecido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte mas cercano. Es por ello que el análisis de patentabilidad expuesto por esta Oficina se toma como arte previo más cercano el documento D1, que divulga el mismo compuesto objeto de la presente solicitud y con fundamento en éste se evaluó el efecto técnico, se analizó la información contenida en la solicitud en relación con el arte previo más cercano tal como se puede evidenciar en el numeral 5 de la metodología de análisis desarrollada por la Dra Papathoma, lo que permite concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con una mayor estabilidad y biodisponibilidad de la nueva forma cristalina del compuesto clorhidrato dihidrato (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina reclamada en la actual solicitud y que había sido previamente sugerido en D1.

En cuanto al argumento de la solicitante, según el cual los compuestos de la solicitud estudiada presentan un perfil mas largo de duración de los efectos deseados cuando se compara frente a la sal anhidra, según las figuras 1 y 2 del memorial anterior, esta superintendencia se permita aclarar que no coincide con la interpretación que el solicitante le da a dichos resultados, toda vez que los datos presentados claramente indican que si bien ambos compuestos permiten obtener una disminución en la presión sanguínea, el compuesto anhidro correspondiente al arte previo provee una respuesta mucho más rápida que el dihidrato de la presente solicitud, siendo esto ampliamente ventajoso en el tratamiento de la hipertensión. En consecuencia, se reitera que a la luz de la información proporcionada por el solicitante el cristal reclamado carece de un efecto técnico sorprendente o inesperado.

Por otra parte, este Despacho considera que según lo establecido en la evaluación de nivel inventivo, el estado de la técnica proporciona indicaciones que inducen a

Página 9 de 11

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1735689256

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5970000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26-55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910185
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa del compuesto (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina y lograr un polimorfo tal como el reivindicado.

En relación con los resultados de estabilidad higroscópica y térmica, es pertinente aclarar que las tablas 6 y 7 de la descripción tan solo muestran los resultados de hidratación de las dos formas dihidrato denominadas ejemplo 1 y 3, en donde el solicitante omite los resultados comparativos de hidratación frente al arte previo correspondiente a la forma anhidra desde tiempo 0.

Finalmente, frente al argumento de que el documento D1 no es válido para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud ya que las formas cristalinas de los compuestos no pueden ser predichas y por lo tanto no resultan obvias y no hay sugerencia que permita predecir y apreciar las propiedades del polimorfo con respecto a la forma ya conocida, esta Superintendencia aclara que si bien es cierto que no se podría brindar orientación sobre cuál de los polimorfos de las muchas elecciones para un compuesto determinado presenta una propiedad particular (en este menor higroscopicidad y mayor estabilidad), se puede resaltar que para la persona del oficio medianamente versada en la materia, es una labor de rutina preparar diferentes polimorfos y determinar por medio de ensayo-error cual es la más apropiada para determinada formulación (Fls. 208-210). Además, si bien es cierto que no existen reglas que permitan predecir qué tipo de polimorfos o cuántos producirá una sustancia, es porque este es un fenómeno aleatorio, que depende de las condiciones en que se preparan (por ejemplo variación en la presión, temperatura, solventes utilizados, etc. (Fl. 208).

En consecuencia, con todo lo anteriormente expuesto, se reitera que a partir de las enseñanzas de las anterioridades citadas (D1 y D3), es posible establecer que el objeto reivindicado no propone ningún avance inesperado a la ciencia presente, ni se soluciona un problema persistente en la técnica actual; por el contrario, todos los principios expuestos son del conocimiento para las personas medianamente conocedoras del arte y, por lo tanto, es posible asegurar que esta solicitud carece de nivel inventivo.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL)

Página 10 de 11

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1795689256

S. Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26-55 Int. 2 Tel. 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contáctenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47308

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-053905

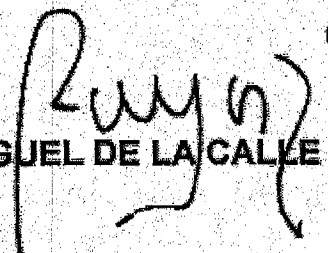
SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Kowa Co., LTD., y D. Western Therapeutics Institute, INC., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 Jul 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 N° 72 - 35.
Bogotá D.C.

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Ana Delia Pinzon Garcia
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 14521

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/07-053905

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 47308 del 31 de julio de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación denominada: "CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL) SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 4 de septiembre de 2012 con el No. 07-053905-00012-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, las sociedades KOWA CO., LTD y D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC. interpusieron recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Los recurrentes manifiestan que, contrario a lo expresado por esta Oficina, el objeto de esta solicitud tiene nivel inventivo, pues consideran que presenta una mejora sustancial respecto al estado de la técnica, pero que el examen no se hizo correctamente y que tal mejora se evidencia en los ensayos de (1) estabilidad higroscópica y (2) pruebas *in vivo*.

Señalan a continuación, en referencia a la estabilidad higroscópica, que contrario a la afirmación del examinador, la solicitud sí presenta la comparación de la estabilidad higroscópica de la forma anhidra del estado de la técnica (Fig. 6) con la estabilidad higroscópica de la forma dihidrato de la solicitud (Fig. 7) y que esta comparación mostró que la forma anhidra del estado de la técnica incrementó su peso en 40 % a los 7 días mientras que la forma dihidrato no incrementó su peso a los 14 días.

En cuanto se refiere a las pruebas *in vivo* considera respecto al efecto técnico relacionado con el análisis de nivel inventivo, que el estudio: "Effect on circulatory dynamics in rats of (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl) sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride dehydrate vs. (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-yl) sulfonyl-2-methyl-1,4-homopiperazine hydrochloride anhydrate" presenta el efecto alcanzado sobre la presión sanguínea y sobre el ritmo cardíaco en un ratón saludable (prueba *in vivo*) de la forma anhidra del estado de la técnica y de la

Página 1 de 4

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 14521

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/07-053905

forma dihidrato de la solicitud, con base en el cual sostiene que la forma dihidrato de la solicitud muestra un efecto de duración mayor que el efecto de la forma anhidra del estado de la técnica. Considera que esto es una ventaja porque se necesitaría una dosis menor por unidad de tiempo para mantener los niveles sanguíneos deseados y por lo tanto la composición que incluya la forma dihidrato de la solicitud mostraría un avance técnico respecto al estado de la técnica.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En cuanto tiene que ver con la afirmación según la cual el objeto de esta solicitud tiene nivel inventivo, se reitera que el examen consideró que los efectos del cristal dihidrato reivindicado, argumentados: estabilidad higroscópica y actividad "in vivo" no son sorprendentes para la persona versada y no constituyen un aporte al estado de la técnica, sino que son la consecuencia lógica del trabajo de rutina del formulador que consiste en seguir protocolos de ensayo-error previamente definidos.

Con relación al argumento según el cual el dihidrato de esta solicitud tiene nivel inventivo y presenta una mejora respecto al estado de la técnica dada por su estabilidad higroscópica y las pruebas in vivo, se aclara que de acuerdo con las Figs. 6 y 7 la forma anhidra del estado de la técnica es más higroscópica que la forma dihidrato de la solicitud. Pero, como se explicó en los conceptos técnicos previos, para la persona versada este no es un efecto técnico sorprendente, dado que normalmente la forma anhidra de una sal es higroscópica en razón a que no contiene agua en su estructura y por lo tanto tiene tendencia a absorberla de la humedad ambiental. Es claro además, como se mencionó en los conceptos previos, que el documento D2 (GENNARO, A. R. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Págs. 230-235, 2221, 2222 y 2226-2234) enseña a persona normalmente versada en la materia que los protocolos previos al diseño de la fórmula de los productos farmacéuticos de toda sustancia son métodos rutinarios de investigación en los cuales se determina el número de polimorfos que puede formar el compuesto activo, su estabilidad, solubilidad y los diversos métodos de preparación de los productos comerciales finales, a partir de los cuales el formulador debe elegir compuestos activos y excipientes que no contengan agua para mantener la estabilidad de las composiciones y facilitar la buena compresión, además de que estos componentes deben ser poco higroscópicos para asegurar la buena estabilidad física y química, como se sabe bien en el medio y lo presentan los manuales de uso común (ver también el texto de Aulton¹, Pág. 132, Col. 2, Párr. 1 que reitera que el formulador utiliza la forma que no sea higroscópica, es decir que absorba menos de 0,5 % de agua en un

¹Pharmaceutics: the science of dosage form design. Aulton, Michael E., 2da. Ed. Elsevier Ltd, Philadelphia, 2002. Pág. 337

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 14521

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/07-053905

medio que tiene humedad relativa menor que 95 %). Por lo tanto, en este caso particular, el elegir un cristal menos higroscópico que el cristal del estado de la técnica no es un hecho que sea sorprendente para la persona versada en la materia, por lo cual se considera obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Se advierte, con respecto a los resultados del estudio de actividad "in vivo" presentado, que la Fig. 1 de la Pág. 3 del estudio en realidad muestra que durante la primera hora siguiente a la administración, la forma anhidra del estado de la técnica es más ventajosa que la forma dihidrato de la solicitud porque disminuye más la presión sanguínea; pero el resultado del efecto observado durante la segunda hora no es mucho mejor porque, aunque muestra que la forma dihidrato de la solicitud disminuye más la presión sanguínea que la forma anhidra del estado de la técnica, en realidad lo hace casi en la misma proporción que la forma anhidra del estado de la técnica, de manera que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre la actividad de una forma y otra, por lo cual estos resultados no son evidencia relevante de que se haya logrado algún efecto técnico sorprendente para la persona versada.

Ahora bien, la Fig. 2, Pág. 4 del estudio tampoco presenta diferencia estadísticamente significativa entre la actividad de la forma anhidra del estado de la técnica y la actividad de la forma dihidrato de la solicitud sobre la velocidad de los latidos del corazón, por lo tanto, del mismo modo que en el caso anterior, estos resultados no son evidencia relevante de que se haya logrado algún efecto técnico sorprendente para la persona versada, que haya sido causado, ni pueda ser directamente atribuido al cristal reivindicado en esta solicitud y, en consecuencia, puede concluirse que el cristal reivindicado no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la No. 47308 del 31 de julio de 2012, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades KOWA CO., LTD y D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC., entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella no procede

Página 3 de 4

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 14521

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/07-053905

recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D. C., el 01 Abr 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
cavelier@cavelier.com

Elaboró: Olga Rosa González Fonseca
Revisó: Jesús Fermel García García
Revisó: José Luis Salazar López
Aprobó: José Luis Londoño Fernández