

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

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 26 de febrero de 2008, con el N° 08-019889-00000-0000, por la sociedad Sanofi-Aventis U.S.LLC, a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2006/033254 del 24 de agosto de 2006.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 604 del 29 de mayo de 2009, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 00116 y notificado por fijación en lista el 06 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 104 a 114 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° 08-019889-00007-0000 del 14 de mayo de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 7 (Fls. 126 a 127) 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 de aplicación industrial."*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 7 contenidas en los Fls. 126 y 127, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

El objeto de la invención se refiere a la necesidad de suministrar un derivado de piridazino[4,5-B]indol. Para solucionar este problema, la solicitud estudiada consiste en una forma cristalina alternativa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida y métodos para obtenerlo.

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 agosto de 2005.

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

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US6395729	Use of pyridazino[4,5-B]indole-1-acetamide derivatives for preparing medicines for treating diseases related to the dysfunction of peripheral benzodiazepine receptors	28 de mayo de 2002
D2	Libro	Parte 1.Separación y purificación. 1.1 Cristalización	Mayo 2003
D3	Libro	30.Cristalización Polimorfismo	Noviembre de 1982
D4	Libro	Capítulo 83. Preformulación Polimorfismo	1998

El documento D1¹ divulga métodos de síntesis del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida (columna 1 a 4, Fls. 95 a 97) y su uso en la prevención y tratamiento de enfermedades y trastornos ligados a la disfunción de los receptores de tipo periférico de las benzodiacepinas.

El documento D2² enseña el proceso de cristalización/recristalización de una sustancia como un método para obtener y purificar cristales y enseña cómo llevar a

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6395729B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20020528&DB=EPODOC&locale=en_EP

² Pasto Daniel, Jhonson Carl, Determinación de Estructuras Orgánicas. Editorial Reverté S.A.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

cabo el procedimiento.

El documento D3³ muestra que para que se dé el proceso de cristalización debe generar un gradiente de concentraciones entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento, lo cual exige que se alcance un acierta sobresaturación o que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema, por lo tanto la forma de mantener dicha sobresaturación va a depender del tipo de sistema. Entre las opciones que se presentan están: Agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas, Fls.102 y 103). Además, 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 (págs. 1139 a 1143, Fls. 128 a 130).

El documento D4⁴ 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, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una forma cristalina de un compuesto de fórmula (A) que se denomina forma II, en donde el patrón de difracción de rayos X comprende picos a (+/- 0,15 grados 2 θ): 5,71 grados, 11,47 y 9,97 grados 2 θ en donde los patrones de difracción de rayos X se obtuvieron con un difractómetro de polvo de rayos X empleando radiación K-alfa de cobre y en donde las muestras fueron barridas a una velocidad de 1,0 grado/minuto de 2 a 40 grados en ángulo 2 θ ."* (Fl. 126).

3 Helman José Farmacotécnia, Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental, tercera Impresión, México (Pág.1103 a 1143

4 Farmacia Práctica Remington. Tomo 2. 19ª Edición Editorial Medica Panamericana

Capítulo 83 preformulación, polimorfos (páginas 2219 a 2233).
Página 3 de 16

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

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, D4 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D4
Un polimorfo cristalino del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida (denominado forma II)	Forma cristalina del 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.
Diagrama de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos que corresponden a las intensidades relativas de los haces difractados conforme al diagrama DRX que se expresan en grados 2θ (Fl.126)	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos x es un método convencional.

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office ⁵⁾ posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofía Papathoma⁶ 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 del 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

5 http://www.pcb.ub.edu/centredepateents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

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 los polimorfos, 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 (ej. punto de fusión, densidad, 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 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 D1 (Fls. 95 a 97) se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto 7- cloro - N, N, 5 - trimetil - 4 - oxo - 3 - fenil - 3, 5 - dihidro - 4H-piridazino [4,5-B] indol -1-acetamida del cual se pueden obtener sus formas cristalinas y su actividad terapéutica con alta afinidad por receptores benzodiazepina tipo periférico (PBR). (denominada forma I, por el solicitante).

2. Identificación de las diferencias técnicas:

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la forma cristalina que se puede obtener en D1 (denominada forma I) consiste en que el polimorfo cristalino reivindicado en la presente solicitud (denominado forma II) presenta un patrón de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

difracción de rayos X como el definido en la reivindicación 1 por los ángulos 2θ (Fl.126), según diagramas de los folios 63 y 64 de la descripción, mientras que en la anterioridad no se especifica dicho patrón.

3. Efecto técnico derivado de la diferencia:

El efecto que logra el incluir esta diferencia, según lo expuesto en la descripción de la presente solicitud (Pág.14, Fl.54), es que la forma cristalina de la reivindicación 1 tiene mayor solubilidad/disolución en lauril sulfato de sodio al 0,25% acuoso/tampón fosfato y es estable (no cambia a la forma polimórfica I) a 50°C/75%H.R durante dos meses, en viales de vidrio abiertos.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "Cómo obtener una nueva forma cristalina, alternativa, que tiene mayor solubilidad/disolución y sea estable a 50°C/75%H.R durante dos meses, en viales de vidrio abiertos.

5. Verificación de que el problema técnico fue resuelto:

El solicitante anexa en las figuras 4 y 5 de los Fls. 62 y 63 el diagrama de difracción de rayos X para el polimorfo (forma II) del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida, para el que además, presenta los datos de solubilidad en agua y tampón fosfato a pH 7 (pág. 14, Fl. 54 y figura 8, Fl. 66) y argumenta que el polimorfo (forma II) muestra una solubilidad aparente mayor que la del polimorfo (forma I) del mismo compuesto, en los solventes utilizados; sin embargo, los datos presentados por el solicitante evidencian que las formas cristalinas I y II presentan diferentes propiedades físicas y químicas (solubilidad y estabilidad), corroborando lo que ya es conocido en el estado de la técnica en cuanto que D4, 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. Por lo anterior no existe evidencia de un efecto técnico probado diferente a lo conocido en el estado de la técnica, para el compuesto 7- cloro - N, N, 5 – trimetil – 4 – oxo – 3 – fenil -3,5 – dihidro - 4H-piridazino [4,5-B] indol – 1 – acetamida, del cual ya se conoce que se podían obtener formas cristalinas como lo revela 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

reclamada se considera obvia porque la anterioridad D4, 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 (pág. 2226, Fl. 132), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto 7- cloro - N,N,5 – trimetil – 4 – oxo -3-fenil -3,5 – dihidro - 4H-piridazino [4,5-B] indol-1-acetamida) 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 (Pág. 2227, Fls. 132).

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 divulga la capacidad del compuesto 7- cloro - N,N,5 – trimetil – 4 – oxo -3-fenil -3,5 – dihidro - 4H-piridazino [4,5-B] indol-1-acetamida de permanecer en forma cristalina, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D4 para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (págs. 2228 y 22290, Fl. 133). De tal manera, 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, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida reclamada (forma II), con respecto a la forma cristalina ya conocida con anterioridad (forma I) que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado a una mayor solubilidad y estabilidad.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la molécula 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida, 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 D4 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud.

Página 7 de 16

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 744102959

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: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encuentra la motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D4, al compuesto 7- cloro - N,N,5 - trimetil – 4 – oxo – 3 – fenil -3,5 – dihidro - 4H – piridazino [4,5-B]indol-1-acetamida (de la cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de cristalizar según D1) con el fin de determinar la existencia de otra forma cristalina para el mismo compuesto tal como la reivindicada, y adicionalmente utilizaría técnicas de cristalización y recrystalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio⁷, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización–recrystalización 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.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

-La reivindicación 5 dice: *"Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de mezclar la 7- cloro - N, N, 5- trimetil - 4- oxo - 3- fenil-3,5-dihidro-4H- piridazino [4,5-B] indol -1- acetamida con un alcohol inferior seleccionado entre metanol o etanol, a una concentración de 1 mg/ml a 4 mg/ml para formar una mezcla, calentar la mezcla hasta una temperatura entre 45°C y 60°C, filtrar la mezcla , y evaporar el alcohol inferior en el filtrado con una corriente de gas inerte para formar un sólido".*

En el presente caso, el proceso reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 5 se refiere a. *"Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1[...]"* (Fl. 126).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 5, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

7 Helman José, Farmacotécnica 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: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

Tabla 2

Características esenciales	D1	D2
7- cloro- N, N, 5 – trimetil - 4-oxo-3 – fenil - 3,5- dihidro -4H- piridazino [4,5-B] indol- 1- acetamida.	Procedimiento de síntesis de 7-cloro- N, N, 5-trimetil-4-oxo 3-fenil-3,5-dihidro- 4H- piridazino [4,5- b] indol -1- acetamida.	No lo menciona
Mezclar con un alcohol inferior a una concentración de aproximadamente de 1 mg/mL a aproximadamente a 4mg/mL.	Recristalización en una mezcla de diclorometano y acetato de etilo.	Enseña que el proceso de recristalización permite la obtención de cristales a partir de la disolución de un producto.
Calentar hasta una temperatura entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 60°C.	No lo menciona	Enseña que la sustancia debe presentar diferencia de solubilidad entre el disolvente frío y el mismo caliente.
Filtrar la mezcla y evaporar el alcohol inferior en el filtrado con una corriente de gas inerte para formar un sólido.	Se concentra bajo presión reducida.	Enseña que para eliminar impurezas la solución saturada se filtra en caliente.

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, porque D1 divulga el compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4- oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida, un proceso para sintetizarlo y su obtención en forma cristalina (Documento D1 descripción columnas 1-4, Fls. 95-97).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 5 y el proceso enseñado en D1, consiste en que se usa un alcohol inferior a una concentración de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente a 4mg/mL, y condiciones temperatura entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 60°C.

No obstante la diferencia, no se evidencia un efecto técnico inesperado en comparación con el proceso revelado en D1, porque el método de preparación expuesto en D1 sigue siendo útil para la obtención de diferentes formas polimórficas cristalinas.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "Cómo obtener un método alternativo para la obtención de formas cristalinas del compuesto 7-cloro-N, N, 5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H - piridazino [4,5-b]indol-1 -

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

acetamida".

Sin embargo, el documento D2 presenta la utilización del proceso de recrystalización para la formación de cristales y purificación de estos a partir de una disolución y enseña que la recrystalización depende de la diferencia de solubilidad de la sustancia entre el disolvente frío y el mismo caliente. Adicionalmente D2 enseña la manera como se debe escoger el solvente o mezcla de solventes apropiados para el proceso recrystalización y posteriormente presenta la manera como dicho proceso debe ser llevado a cabo (Fls. 98 a 101).

De tal manera que, la persona del oficio normalmente versada en la materia tomando en cuenta el estado de la técnica en general (D2), aplicaría los conocimientos básicos sobre técnicas de cristalización y recrystalización, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio, por lo cual resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización-recrystalización utilizando diferentes solventes o los mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener una forma cristalina diferente a la divulgada en D1, 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..., etc.

En consecuencia, la materia reclamada en la reivindicación 5 carece de nivel inventivo y, por ende, no cumple lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

-La reivindicación 6 dice: *"Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de mezclar la 7- cloro-N, N, 5-trimetil - 4- oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H- piridazino [4,5-B]indol-1-acetamidacon en diclorometano a una concentración de 30mg/ml a 50mg/ml para formar una disolución, añadir la disolución a etanol a una proporción de 1:3 a 1:4 en volumen con relación a la cantidad de diclorometano, concentrar la disolución, reduciendo el volumen de 10% a 40%, con una corriente de gas inerte hasta que cristaliza un sólido, y aislar el sólido".*

En el presente caso, el proceso reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 6 se refiere a. *"Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1[...]"* (Fls. 126 y 127)

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 6, y las reveladas en los documentos D1 y D3, que representan el estado de la técnica:

Tabla 3

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

Características esenciales	D1	D3
7- cloro- N, N, 5 – trimetil - 4-oxo-3 – fenil - 3,5- dihidro -4H- piridazino [4,5-B] indol- 1- acetamida.	Procedimiento de síntesis de 7- cloro- N, N, 5-trimetil-4-oxo 3- fenil-3,5-dihidro- 4H- piridazino [4,5- b] indol -1- acetamida.	No lo menciona
Disolver la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino [4,5-B] indol- 1- acetamida en diclorometano	Recristalización en una mezcla de diclorometano y acetato de etilo.	Enseña que el proceso de cristalización se obtiene mediante de concentraciones entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Entre las opciones están: agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar.
Añadir la disolución a etanol a una proporción de aproximadamente 1:4 en volumen con relación a la cantidad de diclorometano	No lo menciona	Sugiere agregar alcohol a soluciones para causar la cristalización del sólido.
Concentrar la solución, disminuyendo el volumen de un 10% a un 40%, con corriente de gas inerte, hasta cristalización del sólido y aislarlo.	Se concentra bajo presión reducida con corriente de gas inerte.	No lo menciona

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque D1 divulga el compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4- oxo-3-4enil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1 -acetamida, un proceso para sintetizarlo y su obtención en forma cristalina (Documento D1, descripción columna 4; (líneas 4 a 6, Fl. 97).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el proceso enseñado en el documento D1, consiste en que se usan como solventes diclorometano, etanol proporción de aproximadamente 1:4 en volumen.

No obstante la diferencia, no se evidencia un efecto técnico inesperado en comparación con el proceso revelado en D1, porque el método de preparación expuesto en D1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

también es un proceso que utiliza la diferencia de solubilidad del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino [4,5-b] indol-1 -acetamida en dos solventes.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: 'Cómo obtener un método alternativo para la obtención de formas cristalinas del compuesto 7-cloro-N, N, 5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H- piridazino [4,5-b]indol-1 -acetamida".

Sin embargo, el documento D3 enseña que para que se dé el proceso de cristalización debe haber un gradiente de concentraciones entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento, lo cual exige que se alcance una cierta sobresaturación o se que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema, y por lo tanto la manera de obtener dicha sobresaturación va a depender del tipo de sistema. Entre las opciones que se presentan se encuentra agregar un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (adición de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas) (Fl. 103).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, en vista del estado de la técnica en general (D3), hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre las técnicas de cristalización y recristalización, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio, que usando el mismo solvente (diclorometano) usado en D1 y utilizando un solvente en el cual la sustancia fuera insoluble a temperatura ambiente (alcohol como es sugerido en D3) podría obtener un cristal de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo- 3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida.

Tomando en cuenta todo lo anterior, la materia reclamada en la reivindicación 6 carece de nivel inventivo y, por ende, no cumple lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

La reivindicación 7 dice: "*Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de mezclar la 7- cloro-N, N, 5-trimetil - 4- oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H- piridazino [4,5-B]indol-1-acetamida con en diclorometano a una concentración de 20mg/ml a 50mg/ml para formar una disolución, añadir la disolución a hexanos para provocar una precipitación de un sólido, y aislar el sólido*".

En el presente caso, el proceso reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 7 se refiere a. "*Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1[...]*" (Fl. 127).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 7, y las reveladas en los documentos D1 y D3, que representan el estado de la técnica:

Tabla 4

Características esenciales	D1	D3
7- cloro- N, N, 5 – trimetil - 4-oxo-3 – fenil - 3,5- dihidro -4H- piridazino [4,5-B] indol- 1-acetamida.	Procedimiento de síntesis de 7- cloro- N, N, 5-trimetil-4-oxo 3- fenil-3,5-dihidro- 4H- piridazino [4,5- b] indol -1- acetamida.	No lo menciona
Disolver la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino [4,5-B] indol- 1- acetamida en diclorometano.	Recristalización en una mezcla de diclorometano y acetato de etilo.	Enseña que el proceso de cristalización se obtiene mediante de concentraciones entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Entre las opciones están: agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar.
Añadir la disolución a hexanos para obtener el precipitado.	No lo menciona	Sugiere agregar alcohol a soluciones para causar la cristalización del sólido.
Aislar el sólido.	Se concentra bajo presión reducida.	No lo menciona

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque D1 divulga el compuesto 7-cloro-N, N, 5-trimetil-4-oxo -3- fenil-3,5- dihidro- 4H-piridazino [4,5-B] indol -1 -acetamida, un proceso para sintetizarlo y su obtención en forma cristalina (Documento D1, descripción columnas 1 a 4, Fls. 95 a 97).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y el proceso enseñado en el documento D1 consiste en que se utiliza como solventes diclorometano y hexanos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

No obstante la diferencia anterior, no existe evidencia de un efecto técnico inesperado ó una ventaja al proceso reivindicado en comparación con el proceso revelado en D1, porque el método de preparación expuesto en D1 también es un proceso que utiliza la diferencia de solubilidad del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino [4,5-b] indol-1 -acetamida en dos solventes.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: 'Cómo obtener un método alternativo para la obtención de formas cristalinas del compuesto 7-cloro-N, N, 5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H- piridazino [4,5-b]indol-1 -acetamida".

Asimismo, el documento D3 enseña que para que se dé el proceso de cristalización debe haber un gradiente de concentraciones entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento, lo cual exige que se alcance una cierta sobresaturación o que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema, y por lo tanto la manera de obtener dicha sobresaturación va a depender del tipo de sistema. Entre las opciones que se presentan, se encuentra agregar un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (adición de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas) (Fl. 103).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, en vista del estado de la técnica en general (D3), hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre las técnicas de cristalización y recrystalización, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio, que usando el mismo solvente (diclorometano) usado en D1 y utilizando un solvente en el cual la sustancia fuera insoluble a temperatura ambiente (alcohol como es sugerido en D3) podría obtener un cristal de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo- 3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida.

Por lo anterior, la materia reclamada en la reivindicación 7 carece de nivel inventivo y, por ende, no cumple lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

Teniendo en cuenta los argumentos del solicitante respecto a que D1 no afecta la novedad de la forma cristalina reclamada, se responde que se acepta dicho argumento dado que D1 no revela una forma cristalina del compuesto A con un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en 5,71 grados, 11,47 y 9,97 grados 2θ, conforme ahora se presenta la reivindicación 1.

En cuanto al argumento que D1, D2 y D3 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, se aclara que D1 sí enseña una forma cristalina del compuesto 7 – cloro - N, N ,5 – trimetil – 4 – oxo – 3 – fenil -3,5 – dihidro -4H-piridazino [4,5-b] indo l- 1 –

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

acetamida y el método de obtención de la misma (forma I) el cual utiliza solventes y condiciones particulares (columna 3, ejemplo 8, Fl.97), de manera que a partir de conocer que el compuesto 7 – cloro - N, N ,5 – trimetil – 4 – oxo – 3 – fenil -3,5 – dihidro -4H-piridazino [4,5-b] indo l- 1 – acetamida puede cristalizar, es obvio para la persona normalmente versada en la materia lograr otras formas cristalinas a través de métodos alternativos que involucren solventes conocidos en el estado de la técnica para el mismo fin, con diferentes proporciones. Además, respecto a D2 y D3, es preciso aclarar que por ser textos muy consultados por los químicos farmacéuticos, es una muestra de los conocimientos de un técnico medio en este campo, por tal razón el objetivo de citar dichos documentos es precisamente demostrar que una persona normalmente versada en la materia conoce perfectamente que es posible obtener polimorfos de compuestos conocidos, dado que es un fenómeno común del estado sólido de las moléculas y se produce por la modificación del solvente o de otras condiciones o factores en su método de obtención), en el proceso de cristalización/recristalización.

Por lo tanto, aunque una persona normalmente versada en la materia solamente con lo expuesto en los documentos D1, D2 o D3, por separado, no podría llegar al objeto de la presente solicitud, pero sí podría hacerlo al combinar sus enseñanzas porque en D1 ya se conoce la existencia del compuesto 7 – cloro - N, N ,5 – trimetil – 4 – oxo – 3 – fenil -3,5 – dihidro -4H-piridazino [4,5-b] indol- 1 – acetamida en forma cristalina, razón por la cual tiene la motivación suficiente para determinar o establecer la existencia de otra (u otras) forma (s) cristalina (s) para el mismo compuesto tal como la ahora reivindicada, de acuerdo a lo explicado en el presente análisis de patentabilidad (nivel inventivo). Por lo anteriormente expuesto, los documentos D1, D2 y D3, antes mencionados, sí son considerados como estado de la técnica cercano a la presente solicitud de patente de invención.

Finalmente, resulta pertinente mencionar que en cuanto a la reivindicación 1, se observa que no se caracterizó por el patrón de difracción de rayos X (20 picos), el espectro IR, el espectro RMN C13 y el DSC, objeción que ya se había formulado por parte de esta oficina en el requerimiento anterior N° 00116.

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 “NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL”.

Página 15 de 16

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 744102959

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: 52023

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-019889

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad Sanofi-Aventis U.S.LLC, 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 30 Ago 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
cavelier@cavelier.com
clientes@cavelier.com

Elaboró: Lynda Del Carmen Mordecay Dunoyer ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓