

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 8-19889- -12	FECHA: 2013-11-08 14:05:42
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

Asunto: Radicación: 8-19889- -12
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 21146
 Folios: 11

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2006/033254				
Fecha de Presentación Internacional	24/08/2006				

- Jurídicos:

Mediante oficio N° 18270 notificado por fijación en lista de fecha de 01 de octubre de 2013 este Despacho en forma equivocada requirió al doctor Ernesto Cavelier en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que dentro del plazo de sesenta días presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente que se tramita dentro del expediente de la referencia.

Teniendo en cuenta que mediante escrito radicado en esta entidad el 28 de marzo de 2012 bajo el número 08-019889-00006-0000 previamente la doctora Luz Clemencia Suárez de Páez informa el cambio de apoderado del solicitante, adjuntando la sustitución del poder, es procedente revocar en su totalidad el oficio N° 18270 de fecha 01 de octubre de 2013 y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento a su nombre, en los siguientes términos: _

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad. No. 08-019889-00000-0000	26/Febrero/2008
Reivindicaciones:	Rad. No. 08-019889-00000-0000	26/Febrero/2008
	Rad. No. 08-019889-00007-0000	14/Mayo/2012
Prioridad:	US 60/712,153	29/Agosto/2005

2. Análisis de la Prioridad

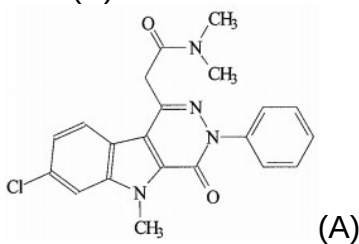
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Nueva forma cristalina de un derivado de pirazidino[4,5-b]indol”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas cristalinas estables del compuesto del 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida y procesos para obtenerlas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del compuesto de fórmula (A):



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): C07D487/04, A61K31/5025, A61P9/04.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras cuando emplea el término “forma cristalina” porque a pesar de divulgar algunas de sus características técnicas esenciales, no enseña de manera suficiente las características de la misma que permitan diferenciarla del estado de la técnica. Se recuerda que la caracterización de polimorfos se hace mediante el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° , las espectroscopías Raman e IR, la espectroscopía RMN- C^{13} , o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se solicita eliminar el término o caracterizar el (los) hidrato(s) de acuerdo a lo que se encuentre debidamente soportado en la descripción.

La reivindicación 3 no es clara cuando emplea el término “exenta de cualquier otro polimorfo” porque hace referencia a la pureza de la forma cristalina de la invención, la cual es un resultado a alcanzar. Por lo tanto, no define al compuesto puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

5. 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, 29 de agosto de 2005, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	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 ¹	Parte 1.Separación y purificación. 1.1 Cristalización	Mayo 2003
D3	Libro ²	30.Cristalización Polimorfismo	Noviembre de 1982
D4	Libro ³	Capítulo 83. Preformulación Polimorfismo	1998

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6395729B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20020528&DB=EPODOC&local e=en_EP, 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 benzodiazepinas.

D2 enseña el proceso de cristalización/recristalización de una sustancia como un método para obtener y purificar cristales y enseña cómo llevar a cabo el procedimiento.

D3 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 una cierta 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).

D4 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. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

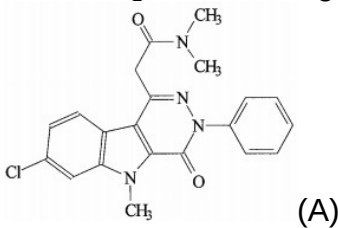
La reivindicación 1 consiste en una forma cristalina del compuesto de fórmula (A) que se denomina forma II, en donde el patrón de difracción de rayos X comprende picos a

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

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

3 Farmacia Práctica Remington. Tomo 2. 19ª Edición Editorial Medica Panamericana Capítulo 83 preformulación, polimorfos (páginas 2219 a 2233).

(±0,15 grados 2 teta): 5,71 grados, 11,47 y 9,97 grados 2-teta, 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-teta:



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

Características esenciales	D1	D4
Forma cristalina II del compuesto de fórmula (A)	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	Enseña el fenómeno de polimorfismo como trabajo habitual en preformulación farmacéutica.
Con DRX con picos a (±0,15° 2-teta): 5,71°, 11,47° y 9,97° obtenidos con un difractómetro de polvo de rayos X empleando radiación K-alfa de cobre, donde las muestras fueron barridas a una velocidad de 1,0 grado/minuto de 2 a 40 grados en ángulo 2-teta:	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una 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.

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

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la forma cristalina del documento D1 consiste en que revela de manera específica la forma cristalina II, caracterizada por sus difractograma de rayos X.

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

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar una 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 más soluble.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar una 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 pura, estable y más soluble a las conocidas en el estado del arte.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

La solicitante 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 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. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el 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. 1915 columna de la izquierda).

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 que en D1 ya se divulga una 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, y que en D4 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D4 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos. De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma cristalina II reclamadas en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas 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 mejorar la solubilidad de la forma cristalina de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida mediante otra forma cristalina, por ejemplo la forma II, es un resultado esperado en los estudios rutinarios de preformulación, tal como lo enseña D4, de tal manera que no se puede afirmar que la forma cristalina de la invención tiene un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad y pureza.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D4, a 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 divulgada en D1, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina II tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 4 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) de acuerdo a lo divulgado en los documentos D4 con D1.

La reivindicación 5 consiste en 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.

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

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 1 mg/mL 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 45°C y 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.

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 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, un proceso para sintetizarlo y su obtención en forma cristalina (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 1 mg/mL a a 4mg/mL, y condiciones temperatura entre 45°C y 60°C.

El efecto técnico que logra incluir esta característica es que proporciona un proceso para obtener la forma cristalina II del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4- oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de proporcionar 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 D2 presenta la utilización del proceso de recristalización para la formación de cristales y purificación de estos a partir de una disolución y enseña que la recristalización 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 recristalización y posteriormente presenta la manera como dicho proceso debe ser llevado a cabo (Fls. 98 a 101). Asimismo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya

sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas)⁴. Además, se sabe que el fundamento teórico para la obtención de cristales es la diferencia en solubilidad y que modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc.⁵, es razonable obtener los ordenamientos cristalinos reivindicados.

En consecuencia, la reivindicación 5 es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar procedimientos de obtención de formas cristalinas de 7-cloro-N, N, 5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida utilizaría las técnicas de cristalización y re-cristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por ejemplo lo enseñado en el documento D2, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización – re-cristalización y/o la remoción del solvente por agitación en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos 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, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Por lo anterior, la reivindicación 5 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 6 consiste en 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 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.

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

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 1:3 a 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 10% a 40%, con corriente de gas inerte, hasta	Se concentra bajo presión reducida con corriente de gas inerte.	No lo menciona

4 Mersmann, A.; Crystallization technology handbook; second edition; Marcel Dekker, Inc.; 2001; Págs. 13, 516, 544-550
5 Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Pág. 1103 a 1143.

Características esenciales	D1	D3
cristalización del sólido y aislarlo.		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 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, un proceso para sintetizarlo y su obtención en forma cristalina (columnas 1-4, Fls. 95-97).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y el proceso enseñado en D1 consiste en que divulga de manera expresa que se emplea etanol, el cual está a una proporción de 1:3 a 1:4 en volumen con relación a la cantidad de diclorometano.

El efecto técnico que logra incluir esta característica es que proporciona un proceso para obtener la forma cristalina II del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4- oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de proporcionar 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 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.

Por lo anterior, la reivindicación 6 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 7 consiste en 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 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”.

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

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]	Recristalización en una mezcla de diclorometano y acetato de etilo.	Enseña que el proceso de cristalización se obtiene mediante de concentraciones entre la

Características esenciales	D1	D3
indol- 1-acetamida en diclorometano.		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

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7 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, un proceso para sintetizarlo y su obtención en forma cristalina (columnas 1-4, Fls. 95-97).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y el proceso enseñado en D1 consiste en que la disolución de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino [4,5-B] indol- 1-acetamida en diclorometano se añade a hexanos para obtener el precipitado.

El efecto técnico que logra incluir esta característica es que proporciona un proceso para obtener la forma cristalina II del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4- oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de proporcionar 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 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 (Fl. 103).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, en vista del estado de la técnica en general (D3), aplicaría sus conocimientos básicos sobre las técnicas de cristalización y recristalización, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio, y usaría el mismo solvente (diclorometano) usado en D1 con un solvente en el cual la sustancia sea insoluble a temperatura ambiente para 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 reivindicación 7 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US6395729	1 - 7	Nivel inventivo
D2	Libro	5	Nivel inventivo
D3	Libro	6 y 7	Nivel inventivo
D4	Libro	1 - 4	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

En cuanto a la afirmación del solicitante respecto de la cual el documento D1 no menciona ni aborda el problema de la solubilidad de las formas cristalinas del compuesto en comento y su incidencia en la preparación de un medicamento, como se encuentra en el examen de patentabilidad, este problema técnico se estudia con el apoyo del documento D4, el cual enseña 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. De tal manera, que la persona del oficio normalmente versada en la materia, mediante técnica conocidas hallará diferentes 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, con la expectativa razonable de mejorar la solubilidad del compuesto.

Por otra parte, respecto del argumento acerca del documento D4, en el que manifiesta que este no establece enseñanzas claras que motiven a una persona versada en la materia a usar sus enseñanzas para encontrar polimorfos con características específicas, trayendo a colación el hecho de que “...los polimorfos pueden existir pero varía su habilidad para interconvertirse a diferentes temperaturas y que algunos polimorfos pueden interconvertirse reversiblemente, otros simplemente no”, deduciendo de lo anterior que D4 no orienta a la solución específica del problema de solubilidad. Es pertinente señalar que la obtención y caracterización de polimorfos es una práctica rutinaria para la persona del oficio normalmente versada en la materia y el hecho de que en oportunidades se presente interconversión de formas cristalinas no implica que esta persona emplee actividad inventiva al momento de obtener una forma cristalina de un compuesto del que se conoce presenta el fenómeno del polimorfismo y posteriormente caracterizarlo por las técnicas convencionales, así como determinar sus características fisicoquímicas, entre ellas la solubilidad.

Ahora bien, en cuanto a los argumentos relacionados con la combinación e los documentos D1 a D3 y las reivindicaciones de proceso 5 – 7 en donde destaca que a la luz de dichos documentos no es posible determinar los solventes y condiciones específicas para la formación del cristal, y adicionalmente se presenten ventajas en la solubilidad, es preciso aclarar que la determinación de los solventes y condiciones para realizar el proceso de cristalización y recristalización de un compuesto es una práctica conocida por la persona del oficio normalmente versada en la materia, por lo tanto, no implica el empleo de altura inventiva escoger un solvente o mezcla de solvente para realizar dicho proceso, menos cuando el estado del arte sugiere algunos solventes, como sucede en el caso del documento D1 que enseña que el diclorometano y el acetato de etilo son solventes en los que se puede llevar a cabo la recristalización del compuesto 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-B]indol-1-acetamida.

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

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

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

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-11-12

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza