



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de noviembre de 2020 con el No. NC2020/0013806, por ORPHALAN, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMA CRISTALINA DE TETRACLORURO DE TRIETILENTETRAMINA Y USOS FARMACÉUTICOS DE LA MISMA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2019/061441 del 3 de mayo de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 916 el 29 de enero de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 12638 de 19 de julio de 2024, se requirió al 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, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el No. NC2020/0013806 de 15 de octubre de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 16 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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.*”

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 16 incluidas en el radicado bajo el No. NC2020/0013806 de 15 de octubre de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar nuevas formas cristalinas del compuesto tetrahidrocloreuro de trietilentetramina, que exhiba buenas propiedades de manejo, así como buena estabilidad y características de vida útil y por lo tanto beneficiosas en la producción de nuevas formulaciones, por ejemplo comprimidos, para tratar la enfermedad de Wilson.



Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina de tetracloruro de trietilentetramina (Forma B), su método de elaboración y composiciones que la comprenden.

Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan la siguiente observación:

La reivindicación 1 no es clara, ya que caracteriza la forma B mediante un difractograma de rayos X de polvo con únicamente tres picos. Esta selección aleatoria y limitada de picos de XRPD resulta insuficiente para que un experto en la materia pueda identificar y distinguir adecuadamente el compuesto cristalino de diferentes formas cristalinas. Además, la caracterización por DRXP no es suficiente; cualquier forma sólida cristalina debe complementarse con técnicas adicionales, como análisis térmico o espectroscópicos. Estas técnicas permiten una caracterización más completa del polimorfo en cuestión. Ejemplos de estas incluyen la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis térmico diferencial (DTA), el análisis termogravimétrico (TGA), la microscopía de fase caliente (HSM), la espectroscopia Raman, la espectroscopia infrarroja (IR) y la resonancia magnética nuclear (RMN–C¹³, RMN–¹H). Las características obtenidas mediante estas técnicas deberían incluirse en la reivindicación independiente, ya que esta es la que contiene todas las características técnicas esenciales de la invención.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de mayo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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	WO2006027705	“SYNTHESIS OF TRIETHYLENETETRAMINES”	16 de marzo de 2006
D3	CN105753719	“TRIENTINE HYDROCHLORIDE COMPOUND”	13 de julio de 2016



Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

D1¹ divulga métodos e intermedios para sintetizar trietilentetramina y sus sales, así como nuevas sales de trietilentetramina y su estructura cristalina, y sales de trietilentetramina de alta pureza (resumen).

D3² divulga un compuesto de clorhidrato de trientina (dihidrocloruro de trietilentetramina (TETA.2HCl)) que se caracteriza por estar en forma cristalina. Además un método de preparación y aplicación del compuesto, y una combinación médica del compuesto. La forma cristalina del compuesto de clorhidrato de trientina tiene características de buena estabilidad, baja higroscopicidad, alta pureza y bajo contenido de impurezas (resumen).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486).

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 producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina de la Forma B, caracterizada por (...)” (Radicado No. NC2020/0013806 de 15 de octubre de 2024).

La siguiente tabla 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:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Una forma cristalina B de tetrahidrocloruro trietilentetramina caracterizada:	Una forma cristalina de tetrahidrocloruro trietilentetramina caracterizada: Ejemplo 5 y 17	Formas cristalina de dihidrocloruro trietilentetramina caracterizada Pág. 4 y 5, [0009] a [0011] – pág. 7, [0031] [0032]
Patrón de XRPD que tiene picos a 25,4, 34,6 y 35,3 ±0,1°2θ longitud de onda de 1,5418 Å.	-	Patrón de difracción de rayos X en polvo en un ángulo de difracción 2 θ Pág. 4 y 5, [0009] a [0011] – pág. 7, [0031] [0032]
La forma cristalina contiene 0 a 10% en peso de la Forma A de tetrahidrocloruro trietilentetramina que tiene un patrón XRPD con picos a 25,2 y 35,7 ± 0,1 ° 2θ longitud de onda de 1,5418 Å.	Una forma cristalina A de tetrahidrocloruro trietilentetramina - Ejemplo 5 y 17	Un compuesto con una reducción significativa en su higroscopicidad y una estabilidad sobresaliente, así como una mejora en el contenido de impurezas Pág. 14, [0162]

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina (Forma A) (pág. 60 y 61, ejemplo 5 - pág. 81 y 82, ejemplo 17).

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/036036723/publication/WO2006027705A2?q=WO2006027705>
² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056340167/publication/CN105753719A?q=CN105753719A>



Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la forma cristalina divulgada en D1, consiste en especificar que la forma cristalina tiene un patrón de XRPD que tiene picos a 25,4, 34,6 y 35,3 $\pm 0,1^\circ 2\theta$; a una longitud de onda de 1,5418 Å.

El efecto que se logra al especificar el patrón de XRPD de la Forma B cristalina, consiste en la obtención de un compuesto con una mejor sensibilidad a la velocidad de deformación, una respuesta a la humedad y una estabilidad de almacenamiento mejorada y una decoloración reducida en comparación con la Forma A.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la forma cristalina conocida en D1 con el fin de proporcionar una forma cristalina con propiedades fisicoquímicas mejoradas?

Sin embargo, la obtención de un compuesto con una estabilidad alta y una baja higroscopicidad ya está divulgado en D3, el cual describe un compuesto de clorhidrato de trientina (dihidrocloreuro de trietilentetramina (TETA.2HCl)) en sus formas cristalinas I y II. Estas formas cristalinas son caracterizadas mediante difracción de rayos X en polvo (pág. 4 y 5, [0009] a [0011] – pág. 7, [0031] [0032]). Dichas formas cristalinas presentan una reducción significativa en su higroscopicidad y una estabilidad sobresaliente, así como una mejora en el contenido de impurezas (pág. 14, [0162]). Estos compuestos pueden ser utilizados en composiciones para tratar la enfermedad de Wilson (pág. 7, [0030]). Por lo tanto, basándose en este conocimiento, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto tetrahidrocloreuro de trietilentetramina, ya conocido en D1, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma sólida alternativa con propiedades fisicoquímicas mejoradas. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 1 también se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos para obtener compuestos cristalinos con mejores propiedades fisicoquímicas sugerido en D3, en el compuesto conocido en D1, junto con modificaciones rutinarias en la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la forma cristalina de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Así mismo, se señala que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación independiente 4 no tiene nivel inventivo, porque una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden derivar de manera obvia bajo las anterioridades D1 y D3 (D1: pág. 60 y 61, ejemplo 5 - pág. 81 y 82, ejemplo 17– D3: pág. 8, [0045] a [0047]), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

Adicionalmente, D1 describe composiciones farmacéuticas, que incluyen tabletas, cápsulas, soluciones y suspensiones y formulaciones de administración parenteral y oral, que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos de trietilentetramina (pág. 48, líneas 22 a 25).

Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Por lo tanto, la reivindicación dependiente 5 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 4, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De igual manera, la reivindicación independiente 6 (NC2020/0013806 de 15 de octubre de 2024) refiere a: “Un método para producir una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método para producir una forma cristalina B de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene	Un método para preparar forma cristalina de tetrahidrocloruro trietilentetramina caracterizada: Pág. 81 y 82, ejemplo 17	Un método para preparar una forma cristalina de dihidrocloruro trietilentetramina caracterizada: Pág. 6, [0017] a [0024]
Un patrón de XRPD que picos a 25,4, 34,6 y 35,3 ± 0,1°2θ	- Una forma cristalina A de tetrahidrocloruro trietilentetramina Pág. 81 y 82, ejemplo 17	Patrón de difracción de rayos X en polvo en un ángulo de difracción 2 θ Pág. 4, [0010]
(a) agregar un antisolvente a una solución acuosa de tetrahidrocloruro de trietilentetramina Temperatura de 7 a 15 ° C el antidisolvente comprende etanol, metanol, acetonitrilo, propan-2-ol, acetona, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos	Agregar un isopropanol a una solución acuosa de tetrahidrocloruro de Trietilentetramina Temperatura de 18 a 22°C Isopropanol Pág. 81 y 82, ejemplo 17	Agregar un solvente a una solución acuosa de dihidrocloruro trietilentetramina Temperatura de cristalización entre 0°C a T ambiente Etanol, metanol Pág. 6, [0017] a [0024]
(b) agregar cristales semilla de TETA.4HCl de la Forma B a la solución acuosa de tetra hidrocloruro de trietilentetramina	Adición de cristales semilla de un polimorfo termodinámico de dihidrocloruro de trietilentetramina Pág. 83, líneas 19-20, Ej. 18	Agitar uniformemente y cristalizar Pág. 6, [0017] a [0024]
(c) Recolectar los cristales obtenidos	Recolectar los cristales obtenidos Pág. 81 y 82, ejemplo 17	Recolectar los cristales obtenidos Pág. 6, [0017] a [0024]

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, ya que divulga una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina (Forma A). El método incluye los siguientes pasos: A una solución acuosa transparente de tetraclorhidrato de trietilentetramina crudo, se añadieron 30 L de éter terc-butilmetílico a una temperatura de 20 °C, la mezcla se agitó durante 10 minutos, formándose una mezcla bifásica. La capa orgánica se descartó. En 1,5 horas se añadieron 89 L de isopropanol a la solución acuosa a una temperatura de 18 a 22 °C. La suspensión se agitó a 23°C durante 15 minutos. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con 30 L de isopropanol, se lavó con 30 L de éter terc-butilmetílico y de nuevo se lavó con 30 L de éter terc-butilmetílico. La torta se secó en un evaporador rotatorio a 40°C. Se



Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

produjo tetrahidrocloreto de trietilentetramina, con un rendimiento total de alrededor del 92,3% (pág. 81 y 82, ejemplo 17).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 6 y el método divulgado en D1, consiste en especificar que la forma cristalina tiene un patrón de XRPD que tiene picos a 25,4, 34,6 y $35,3 \pm 0,1^{\circ}2\theta$ y que la etapa (a) se realiza a una temperatura de 7 a 15 °C.

El efecto que se logra al especificar el patrón de XRPD de la Forma B cristalina y emplear una temperatura de 7 a 15 °C, consiste en la obtención de un compuesto con una mejor sensibilidad a la velocidad de deformación, una respuesta a la humedad y una estabilidad de almacenamiento mejorada y una decoloración reducida en comparación con la Forma A.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar un método para obtener una forma cristalina con propiedades fisicoquímicas mejoradas?

Sin embargo, emplear una temperatura de 7 a 15 °C para obtener una forma cristalina ya está divulgado en D3 que divulga un método para preparar clorhidrato de trientina (dihidrocloreto trietilentetramina) que comprende las etapas de: a una cantidad trietilentetramina adicionar una cantidad de agua, mezclar, agregar ácido clorhídrico y ajustar el valor del pH. Luego se agrega un solvente orgánico, se agita uniformemente y se cristaliza a temperatura entre 0°C y T ambiente. Se deja precipitar y se seca a presión reducida obteniendo los cristales de dihidrocloreto de trietilentetramina (pág. 6, [0017] a [0024]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear una temperatura de 7 a 15 °C revelados en D3 junto con modificaciones rutinarias en la técnica en el método conocido en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 describe que, en 1,5 horas se añadieron 89 L de isopropanol a la solución acuosa a una temperatura de 18 a 22 °C (pág. 81 y 82, ejemplo 17), por lo tanto, la velocidad de cristalización es: $89 \times 103 \text{ mL} / 90 \text{ min} \times 6.73 \times 103 \text{ g} = 0,15 \text{ mL/min/g}$. También, se pueden añadir cristales semilla para ayudar a la formación de cristales de sal (pág. 69, líneas 7 a 9).

Por su parte, D3 menciona que el disolvente orgánico alcohólico se selecciona entre metanol, etanol, etilenglicol, isopropanol y acetona. Además, el secado se realiza a una temperatura de presión reducida de 60°C a 80°C (pág. 6, [0020] y [0022]).

Adicionalmente, es importante aclarar que, es de amplio conocimiento que los solvatos o pseudopolimorfos son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto con asociación de disolvente dentro de la red cristalina en una relación estequiométrica o no estequiométrica y son bastante diferentes de los polimorfos de la misma molécula de fármaco. La formación de solvatos lleva consigo la adición de un solvente. El uso de solventes o mezclas de solventes puede mejorar las posibilidades de obtención de cristales de compuestos orgánicos de alto volumen molecular. Por otro lado, hay varios métodos disponibles para cristalizar diferentes polimorfos de un compuesto, el más conocido es la recristalización a partir de soluciones, empleando varios disolventes y diferentes condiciones experimentales, como temperatura, sobresaturación inicial, tasa de super saturación y tasa de agitación. La cristalización es un proceso de varios pasos, que

Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

incluye la nucleación, el crecimiento de cristales y la maduración de los cristales. La cristalización, es generalmente la forma más eficiente y económica de obtener compuestos químicamente puros y los solvatos también pueden ser útiles para obtener material cristalino con mayor pureza si una sustancia farmacológica es difícil de cristalizar en una forma sin disolvente ⁽³⁾.

En consecuencia, las reivindicaciones dependientes 7 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 6, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta respecto a claridad.

Respecto a la claridad de la solicitud el solicitante manifiesta: *“3.1 El examinador indica que las reivindicaciones 1, 3, 9 y 20, emplean la expresión: “una o ambas”, que no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. A fin de superar la objeción, se ha modificado la reivindicación 1 para que haga referencia únicamente al espectro XRPD de la Forma B de TETA.4HCl. Las características relacionadas con el espectro Raman se han trasladado a la nueva reivindicación dependiente 3. Se ha realizado una modificación correspondiente a las reivindicaciones 6 y 10. En vista de lo anterior, la objeción queda subsanada. (...)”*

Esta Oficina aclara que, aunque se haya eliminado la expresión “una o ambas” del memorial reivindicatorio, se hace énfasis en que una forma cristalina debe contar con una caracterización estructural completa para que un experto en la materia pueda identificar y distinguir adecuadamente el compuesto cristalino entre diferentes formas cristalinas. En consecuencia, la reivindicación 1, que únicamente presenta tres picos característicos de la forma reclamada, no proporciona una caracterización suficiente. Además, cualquier forma sólida cristalina que no se caracterice mediante difracción de rayos X en mono cristal debe complementarse con otras técnicas adicionales, como análisis térmicos o espectroscópicos. Estas técnicas deben incluirse en la reivindicación independiente, ya que es la que debe contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, se mantiene la objeción por falta de claridad en la reivindicación 1.

Respuesta respecto a la descripción.

Respecto a la descripción el solicitante argumenta: *“Afirma el examinador que el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (e).*

En este sentido, en la memoria descriptiva (Radicado No. NC2020/0013806 de 04 de noviembre de 2020) se divulga:

“En particular, la Forma A se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos a 933, 1167, 1513 y 1604 $\pm$ 5 cm⁻¹, típicamente a 933, 1167, 1513 y 1604 $\pm$ 2 cm⁻¹ (pág. 18, líneas 22 a 24),

Teniendo en cuenta el rango variable de $\pm$ 5 cm⁻¹, los valores del espectro Raman de la forma A se superponen con los valores de la forma B reivindicados:

³Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 8.3 Statistical Aspects and Frequency of Solvates). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527607889.fmatter>





Ref. Expediente N° NC2020/0013806

“un espectro de Raman que tiene dos, tres o cuatro picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1173, 1527 y $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ ”

En vista de esto, se deduce que no está clara la diferenciación entre las dos formas, A y B, de acuerdo con los datos proporcionados del espectro Raman. Los valores se superponen para ambas formas, lo que plantea dudas sobre la capacidad de distinguir una forma de la otra, si es que ambas formas realmente existen.

A fin de superar la objeción, las reivindicaciones se han modificado de forma que la característica requerida para la identificación de las dos formas cristalinas sean sus espectros de XRPD, y no los espectros Raman.

Como se explica en la página 10 y 13 de la descripción de la presente solicitud, los espectros de XRPD de la Forma A y la Forma B son claramente diferentes y, por lo tanto, la caracterización de XRPD proporciona una clara diferenciación entre las dos formas cristalinas.

Se observa que en la sección final del informe de examen (donde el examinador responde a nuestros argumentos anteriores), el examinador sugiere que el análisis de XRPD no se puede utilizar para distinguir las dos formas polimórficas, porque los picos de XRPD que caracterizan la Forma A "son evidentes tanto para la Forma A como para la Forma B". Sin embargo, esto es incorrecto. Como se explicó anteriormente, y como se recita en las reivindicaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón de XRPD con picos a $25,2$ y $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Contrariamente a las afirmaciones del examinador, ninguno de estos picos se encuentra en la Forma B. Además, la definición de la Forma B se ha modificado para especificar que la Forma B tiene un espectro XRPD con picos a $25,4$, $34,6$ y $35,3^\circ \pm 0,1^\circ 2\theta$. Estos picos son los picos más destacados para caracterizar la Forma B, como se describe en la presente solicitud, y estos tres picos son los más importantes para caracterizar la Forma B.

En la Forma A no se encuentran picos juntos.

En consecuencia, la Forma A y la Forma B se distinguen claramente por sus espectros XRPD.”

Esta Oficina aclara que, el solicitante modificó las reivindicaciones de manera que la identificación de la forma cristalina B se basa en su espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD). Teniendo en cuenta que los espectros de XRPD de las formas A y B son claramente diferenciables, como se detalla en las figuras 3 y 4 de la solicitud, esta caracterización asegura que cada forma cristalina sea identificable de manera inequívoca. En cuanto a los espectros Raman, se aclara que, debido a la similitud de las señales correspondientes a las formas A y B, no es posible distinguirlas de manera efectiva utilizando esta técnica, ya que la espectroscopía Raman no es adecuada para diferenciar cristales con estructuras similares. Como resultado, los datos obtenidos por esta técnica son similares para ambas formas. De acuerdo con lo anterior, se subsana la objeción referente al literal (e) del Art. 28 de la decisión 486.

Continúa el solicitante y expone respecto a la descripción que: *“De la sección final de la acción oficial se puede determinar que una de las preocupaciones del examinador en torno a la descripción de la presente solicitud surge del Ejemplo 7 de la solicitud, que muestra que las formas cristalinas que contienen cierta cantidad de la Forma B se pueden obtener mediante cristalización a 20°C en determinadas condiciones. El examinador señala que esta es la misma temperatura que se utiliza en el documento citado D1 (véase el Ejemplo 17 de D1). Sin embargo, el Ejemplo 7 no sugiere que la simple cristalización a 20°C (tal como la descrita en el Ejemplo 17 del documento citado como D1) producirá la Forma B pura como se define en las presentes reivindicaciones. En particular, los únicos experimentos en el Ejemplo 7 que produjeron la Forma B pura (es decir, un producto como*



Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

se define en la presente reivindicación 1) fueron aquellos en los que se añadieron cristales semilla de la Forma B (véanse las Tablas 15 y 16).

En el Ejemplo 17 de D1 no se sugiere que se deban agregar cristales semilla durante el paso de cristalización. Por lo tanto, los datos presentados en el Ejemplo 7 de la solicitud no deben generar dudas sobre la conclusión de que el Ejemplo 17 de D1 no produce la Forma B que no contenga más del 10 % en peso de la Forma A.

En vista de lo anterior, es posible determinar que la Descripción de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.

Esta Oficina asiste razón al solicitante, ya que si bien en el Ejemplo 17 de D1 se utiliza la cristalización a 20 °C, el solicitante señala correctamente que este proceso no sugiere la adición de cristales semilla, lo que representa una diferencia clave respecto a los experimentos del Ejemplo 7 de la solicitud. En efecto, en el Ejemplo 7 de la presente solicitud, la Forma B pura se obtiene únicamente cuando se añaden cristales semilla de la Forma B, como se describe claramente en las Tablas 15 y 16. Este detalle es esencial, ya que confirma que la cristalización a 20 °C, por sí sola, no produce la Forma B pura, lo que diferencia sustancialmente este proceso del descrito en D1, que no menciona el uso de cristales semilla. Por lo mencionado anteriormente, se subsana la objeción referente a que la solicitud no se describe de la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención.

Respuesta respecto a nivel inventivo

El solicitante argumenta respecto a nivel inventivo que: *“El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 20 en relación con el documento WO2006027705 (D1) en combinación con el documento CN105753719 (D3).*

En este sentido, me permito señalar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que “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”.

*Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.*

Considerando las anteriores definiciones, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es tanto novedosa como inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

Reivindicaciones de Producto

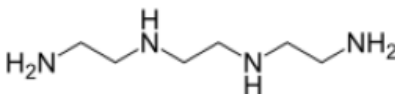
En relación con las reivindicaciones independientes 1 y 4, el examinador considera que, a partir de D1, sería obvio desarrollar una nueva forma cristalina de TETA.4HCl con alta estabilidad y baja higroscopicidad, porque se conocen formas polimórficas de TETA.2HCl con estas propiedades fisicoquímicas. Sin embargo, este no es el caso.

Aunque el polimorfismo se exhibe en muchas moléculas pequeñas, la presencia (o ausencia) de múltiples formas polimórficas de un compuesto dado, así como las propiedades fisicoquímicas de esos polimorfos, está inextricablemente ligada al compuesto exacto que se está considerando. En otras palabras, aunque TETA.2HCl y TETA.4HCl comparten el mismo compuesto central, es decir, trietilentetramina, no se esperaría que las dos formas de sal diferentes actúen de la misma manera en relación con sus formas cristalinas.

En este sentido, la trietilentetramina tiene la siguiente estructura:



Ref. Expediente N° NC2020/0013806



En la forma de sal 2HCl, dos de las posiciones de amina están protonadas y asociadas con contraiones de cloruro. Sin embargo, en la forma de sal 4HCl, todas las posiciones de amina están protonadas y asociadas con iones de cloruro. Los iones de cloruro son muy grandes, por lo que la presencia de cuatro aniones de cloruro tiene un impacto significativo en el tamaño de la molécula, así como en la distribución de la carga alrededor de la molécula. Estos factores afectarán significativamente la capacidad de una molécula de TETA para interactuar con otra a través de interacciones no covalentes y, por lo tanto, afectarán la forma en que las moléculas se organizan en una celda unitaria (es decir, cómo el compuesto cristaliza en formas polimórficas).

Por lo tanto, el hecho de que existan ciertos polimorfos (con ciertas propiedades) para TETA.2HCl no significa que necesariamente existan polimorfos alternativos con propiedades similares para TETA.4HCl. De hecho, cuando se enfrenta a un polimorfo conocido de TETA.4HCl como la Forma A, el experto no tendría motivos para esperar que (a) pudiera existir otra forma polimórfica, o (b) que dicha forma polimórfica alternativa pudiera tener las propiedades mejoradas que se han descrito en nuestra respuesta anterior (por ejemplo, se podría esperar que la forma conocida Forma A represente el polimorfo con las mejores propiedades para la administración farmacéutica).

Esta Oficina aclara que el análisis del nivel inventivo tiene como objetivo determinar si la invención propuesta habría sido obvia para una persona normalmente versada en la materia, a partir de la información del estado de la técnica. Este análisis se realizó empleando un método completamente estructurado, el método problema-solución, tal como se expuso en el Oficio No. 12638 de 19 de julio de 2024 y se reitera en la presente resolución. En la primera etapa, se identificó que el estado de la técnica más cercano es D1, que describe una forma cristalina de tetrahidrocloreto de trietilentetramina (Forma A) (pág. 60 y 61, ejemplo 5 - pág. 81 y 82, ejemplo 17), que corresponde al compuesto reivindicado en la solicitud. Este documento también describe que las sales de trietilentetramina son utilizadas para el tratamiento de la enfermedad de Wilson (pág. 4, líneas 13 a 25).

En la segunda etapa, se determinó la diferencia entre la solicitud y el estado de la técnica más cercano, la cual consistió en especificar que la forma cristalina reivindicada tiene un patrón de XRPD que tiene picos a 25,4, 34,6 y 35,3 $\pm 0,1^\circ 2\theta$; a una longitud de onda de 1,5418 Å. En la tercera etapa, se evaluó el efecto técnico causado por esta diferencia, el cual corresponde a la obtención de un compuesto con una mejor sensibilidad a la velocidad de deformación, una respuesta a la humedad y una estabilidad de almacenamiento mejorada y una decoloración reducida en comparación con la Forma A.

Entonces, en la cuarta etapa de deducción del problema técnico objetivo se formuló así: ¿Cómo modificar la forma cristalina conocida en D1 con el fin de proporcionar una forma cristalina con propiedades fisicoquímicas mejoradas?

Finalmente, en la quinta etapa, se analizó si dicha modificación hubiese sido obvia para una persona medianamente versada en la materia. En este análisis, se identificó que el estado de la técnica incluye un segundo documento, D3, el cual enseña un compuesto de clorhidrato de trientina (dihidrocloreto de trietilentetramina (TETA.2HCl)) en sus formas cristalinas I y II. Dichas formas cristalinas presentan propiedades mejoradas, como una reducción significativa en su higroscopicidad y una estabilidad sobresaliente, así como una mejora en el contenido de impurezas (pág. 14, [0162]). Dado que D3 proporciona una enseñanza explícita sobre la obtención de formas cristalinas mejoradas en compuestos



Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

relacionados, se concluyó que el conocimiento para optimizar la estabilidad y la higroscopicidad mediante ajustes en los métodos de cristalización es parte de las capacidades rutinarias de una persona versada en la materia. Así, aplicar este conocimiento para modificar la forma cristalina del compuesto conocido en D1, con el fin de obtener propiedades mejoradas, no representa un efecto inesperado, o algo que la persona versada en la materia no pudiera anticipar. Por lo tanto, se considera que la invención reivindicada es obvia. Contrario de lo que afirma el solicitante, no se realizó una comparación de elementos entre el estado de la técnica y la solicitud, sino que se demostró la falta de nivel inventivo mediante un método estructurado y basado en las enseñanzas del estado de la técnica.

Adicionalmente, se aclara que, aunque TETA.2HCl y TETA.4HCl difieren en su grado de protonación, esta diferencia estructural no impide que un experto en la materia emplee los métodos descritos en D1 y D3 para explorar y caracterizar formas cristalinas alternativas. La búsqueda de polimorfos es un procedimiento estándar en química farmacéutica y no implica un esfuerzo inventivo per se. En particular, D1 describe claramente la preparación de formas cristalinas específicas de TETA.4HCl, como la Forma A (pág. 60 y 61, ejemplo 5 - pág. 81 y 82, ejemplo 17), mientras que D3 amplía las enseñanzas generales sobre la búsqueda y obtención de polimorfos con propiedades fisicoquímicas mejoradas en compuestos similares (pág. 14, [0162]). Estas propiedades, tales como estabilidad mejorada, reducción de higroscopicidad y menor sensibilidad a la humedad, son objetivos comunes y ampliamente reconocidos en el diseño de formas cristalinas. Por lo tanto, la obtención de un nuevo polimorfo de TETA.4HCl con propiedades mejoradas no constituye un resultado sorprendente ni imprevisible, sino que representa una aplicación lógica y directa de los métodos enseñados en D1, D3 y el estado de la técnica general. Si bien las propiedades mejoradas de un polimorfo en una tarea extensa, esto no implica un nivel inventivo si las mismas son alcanzadas mediante métodos estándar y predecibles, como los descritos en D1 y D3.

Continúa el solicitante y expone que: *“De otra parte, se considera que el análisis realizado por el examinador es contrario al conocimiento común en la técnica sobre el polimorfismo. Las referencias adjuntas en su idioma original y de las cuales se resumen a continuación, describen la imprevisibilidad del polimorfismo de un compuesto conocido.*

- 1. En general, sigue siendo imposible predecir la estructura, incluso de la forma cristalina más simple a partir del conocimiento de su composición química (Nature, vol. 335, 1988, p. 201).*
- 2. Si bien puede no ser sorprendente que se haya encontrado que muchos materiales farmacéuticamente importantes son polimórficos, o que cualquier compuesto en particular puede resultar polimórfico, cada compuesto es esencialmente una situación nueva, y el conocimiento y la comprensión más avanzados de la El fenómeno del polimorfismo sigue siendo tal que no podemos predecir con ningún grado de confianza si un compuesto es polimórfico, prescribir cómo hacer posibles polimorfos (desconocidos) o predecir cuáles pueden ser sus propiedades (Polymorphism in Molecular Crystals, 2002, p. 241) .*
- 3. Como resultado, hay muy poca información disponible para guiar de manera general la predicción de la estabilidad de los compuestos en estado sólido, y mucho menos en sus diferentes formas sólidas o diferentes formulaciones (Chemical Master, vol. 6, 1994, pág. 1149).*
- 4. Las sustancias farmacológicas sólidas muestran una variedad amplia y en gran parte impredecible de propiedades de estado sólido (Pharmaceutical Research, vol. 12, 1995, p. 945).*

Como se describe en las referencias anteriores, se sabe que se pueden obtener varios polimorfos cristalinos dependiendo de varios disolventes y condiciones. Sin embargo, no se



Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

sabe ni es obvio obtener realmente un polimorfo cristalino de un compuesto conocido debido a la imprevisibilidad de las propiedades físicas del compuesto como lo evidencian las referencias citadas antes mencionadas.

Además, para ejemplos como se evidencia en la referencia adjunta (Chemical Master, vol. 6, 1994, p. 1150), varios factores pueden afectar la formación de polimorfos. Dichos factores son la composición o polaridad del disolvente, la concentración o el grado de sobresaturación, la temperatura, incluida la velocidad de enfriamiento y el perfil de enfriamiento, los aditivos, las semillas y la presencia de semillas, el pH y la agitación.

Por ejemplo, se puede obtener un tipo de polimorfo cristalino enfriando soluciones saturadas calientes, y se puede obtener un tipo diferente de polimorfo cristalino evaporando parcialmente una solución saturada clara, incluso si se usa el mismo solvente en ambos métodos. Dados esos diversos factores que contribuyen a la formación de un polimorfo cristalino, existe un número infinito de combinaciones posibles. Por lo tanto, la formación de una determinada forma de polimorfo cristalino requiere un esfuerzo inmenso y la superación de obstáculos desafiantes e impredecibles, que no deberían considerarse obvios para una persona con conocimientos ordinarios en la técnica."

En primer lugar, respecto al argumento del solicitante sobre la imposibilidad de predecir los procesos para preparar formas cristalinas específicas, esta Oficina aclara que, aunque la nucleación y cristalización de polimorfos puede involucrar cierta imprevisibilidad, la evaluación sistemática de formas cristalinas se ha convertido en un procedimiento estandarizado dentro de la química farmacéutica moderna. En los últimos años, en un esfuerzo por lograr una comprensión más integral, se han implementado sistemas de cristalización de alto rendimiento (HT), que emplean un enfoque que permite evaluar un gran número de variables en paralelo. Estas metodologías llevan a cabo experimentos a pequeña escala para reducir la demanda de material y explorar una amplia gama de condiciones, minimizando la variabilidad y estandarizando estos procesos de manera más eficiente. Esto contribuye a una evaluación más precisa y menos dependiente de la creatividad en este tipo de procesos altamente estandarizados ⁽⁴⁾.

Si bien es cierto que la identificación y aislamiento de formas cristalinas específicas pueden presentar retos técnicos, estos desafíos no constituyen, por sí mismos, evidencia de actividad inventiva. Para un compuesto conocido, cuya estructura molecular ha sido previamente caracterizada, es una práctica común y obvia para una persona versada en la materia investigar y buscar la forma cristalina más estable, debido a su relevancia en la estabilidad, manufactura y efectividad farmacológica. Esto no significa que verificar las características fisicoquímicas esperadas de cada polimorfo, como la solubilidad, pH, estabilidad, higroscopicidad y pegajosidad, empleando las técnicas estándar para hacerlo sea un procedimiento sencillo. De hecho, tales evaluaciones pueden requerir recursos significativos en términos de tiempo, materiales y esfuerzo económico. Sin embargo, estas tareas pueden ser posiblemente "rutinarias" para un experto en la técnica. Por consiguiente, esta Oficina reconoce el esfuerzo técnico que el solicitante probablemente llevó a cabo para aislar y caracterizar la forma cristalina B de TETA.4HCl. Sin embargo, es crucial diferenciar entre el esfuerzo técnico requerido y la presencia de nivel inventivo. En este caso, la obtención de una nueva forma cristalina mediante técnicas estándar, motivada por objetivos bien conocidos en la técnica, como la mejora de propiedades fisicoquímicas, no constituye un resultado no evidente ni sorprendente para una persona medianamente versada en la materia.

⁴Morissette, S, et al. (2004). High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. Advanced Drug Delivery Reviews. 56 (3). Recuperado desde : https://www.researchgate.net/publication/8617384_Highthroughput_crystallization_Polymorphs_salts_co-crystals_and_solvates_of_pharmaceutical_solids

Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Se reitera una vez más que, D1 y D3 demuestran de manera explícita cómo los métodos de cristalización pueden ser aplicados para optimizar propiedades como la higroscopicidad y la estabilidad, sugiriendo que los métodos descritos pueden extenderse razonablemente a otros compuestos, como TETA.4HCl. Tanto D1 como D3 proporcionan una motivación clara para explorar formas cristalinas alternativas de compuestos relacionados, lo que indica que el estado de la técnica ya proporciona una guía suficiente para obtener resultados similares mediante procedimientos estándar. Por consiguiente, aunque el polimorfismo presenta una imprevisibilidad inherente que constituye un desafío técnico, dicho desafío puede abordarse de manera evidente a partir del conocimiento existente, utilizando métodos bien documentados y accesibles para un experto en la materia.

El solicitante expone respecto a las reivindicaciones del método lo siguiente: *“En relación con la reivindicación independiente 9, el examinador alega que sería obvio utilizar una temperatura de entre 7 y 15 °C para la adición de antidisolvente, basándose en la enseñanza en D3 de que la cristalización puede ocurrir entre 0 °C y la temperatura ambiente.*

Como punto inicial, la enseñanza de un amplio rango de “entre 0 °C y la temperatura ambiente” en D3 no contiene una enseñanza explícita hacia el rango de temperatura específico de entre 7 y 15 °C que se menciona en las presentes reivindicaciones.

Además, en vista de la discusión anterior sobre la imprevisibilidad de las formas polimórficas, no sería obvio para el experto en la materia que un control cuidadoso de la temperatura de adición de antidisolvente (en lugar de, por ejemplo, la modificación de cualquier otra condición en el proceso de cristalización) daría como resultado una forma polimórfica Forma B que tenga las propiedades mejoradas de alta estabilidad, buena resistencia de la pastilla y baja higroscopicidad que se han explicado en nuestra respuesta anterior.

No obstante, la reivindicación 9 (nueva reivindicación 6) se ha modificado para especificar que los cristales semilla se añaden durante la cristalización. Ni D1 ni D3 sugieren la adición de cristales de siembra durante la cristalización.

Por al menos estas razones, la materia reivindicada implica una actividad inventiva.”

Esta Oficina aclara que, la enseñanza de D3 cubre un rango de temperaturas de 0 °C a temperatura ambiente, dentro del cual un experto en la materia comprendería que este rango implica la posibilidad de seleccionar subconjuntos de dicho rango, especialmente en el contexto de optimizar procesos como la cristalización. La elección de un rango más estrecho, como 7 a 15 °C, sería una variación rutinaria dentro del conocimiento general del experto, que está familiarizado con la sensibilidad de la cristalización a la temperatura.

Adicionalmente, según Mangin, D., *Et al* ⁽⁵⁾, la nucleación primaria depende principalmente de tres parámetros: composición química (disolvente, impureza), relación de sobresaturación y temperatura. Para generar diferentes niveles de sobresaturación con un solvente dado, se realizan experimentos de cristalización utilizando diferentes técnicas (enfriamiento, evaporación, adición de anti disolvente o "drowning out") y variando, en cada caso, las condiciones operativas (tasa de enfriamiento o evaporación, caudal del anti disolvente añadido. Asimismo, la cristalización a bajas y altas temperaturas puede favorecer la obtención de diferentes polimorfos (pág. 1246 y 1247). Por lo tanto, la selección del rango de 7 a 15 °C no constituye una actividad inventiva, sino que representa un ajuste obvio derivado tanto de las enseñanzas explícitas de D3 como del conocimiento general del estado del arte.

⁵Mangin, D., Puel, F., Veessler, S. (2009). Polymorphism in Processes of Crystallization in Solution: A Practical Review. Organic Process Research & Development. 13(6), 1241–1253. doi:10.1021/op900168f. Consulta realizada 19/11/2024. Recuperado de: http://www.cinam.univ-mrs.fr/pro_perso/veessler/pdf/polym.pdf.



Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Ahora bien, la especificación de la adición de cristales semilla no puede considerarse inventiva. D1 ya describe un proceso de cristalización que sugiere explícitamente la posibilidad de añadir cristales semilla para facilitar la formación de cristales de sal (pág. 69, líneas 7 a 9). La inclusión de esta etapa en el proceso es un paso obvio, dado que el uso de cristales semilla para controlar la nucleación y favorecer la formación de estructuras deseadas es una técnica estándar. Esta práctica se utiliza ampliamente para mejorar la reproducibilidad y optimizar el rendimiento en procesos de cristalización. Por lo tanto, dicha etapa tampoco le otorga nivel inventivo al proceso reclamado. Es bien sabido que las formas polimórficas surgen como una consecuencia natural de la experimentación con condiciones de cristalización, y la alta probabilidad de obtener la forma reivindicada al explorar las combinaciones de parámetros no es inventiva.

Respecto a los resultados de la solicitud el solicitante manifiesta: *“Finalmente se llama la atención del examinador en cuanto a sus inquietudes del Ejemplo 5 de la solicitud y los resultados de la prueba de Heckel que allí se presentan. Como se muestra claramente en la Tabla 10, una tableta compactada hecha a partir de la Forma A (Ejemplo de referencia 3) demuestra una baja resistencia a la compactación (4-6 kilopondios) a velocidades de compactación rápida. Por el contrario, como se muestra en la Tabla 13, una tableta compactada hecha de la Forma B (Ejemplo 2) tiene una mayor resistencia a las mismas velocidades de compactación (9-11 kilopondios).*

Como señaló correctamente el examinador, los valores más altos en una prueba de Heckel se correlacionan con una mayor resistencia. Por lo tanto, la solicitud demuestra que las tabletas compactadas hechas de la Forma B tienen una mayor resistencia a las mismas velocidades de compactación (9-11 kilopondios).”

Esta Oficina aclara que analizando los resultados presentados en el capítulo descriptivo relacionado con la resistencia de compacto empleando la prueba de Heckel para velocidades de compactación lenta y rápida, se encuentra lo siguiente:

A velocidad lenta:

Forma A: 6,41 - 7,45 - 11,17 (Tabla 9 de la descripción). Promedio = 8,34

Forma B: 12,07 - 7,52 - 8,88 - 9,19 (Tabla 12 de la descripción). Promedio = 9,42

Aunque los resultados indican una ligera ventaja de la Forma B en algunos casos, los valores no presentan una mejora consistente ni significativa en todos los puntos comparados. Por ejemplo, mientras que el valor inicial de la Forma B (12,07) es más alto que el de la Forma A (6,41), el tercer valor de la Forma A (11,17) supera al correspondiente de la Forma B (8,88). Esto demuestra que las diferencias observadas no son uniformes ni sistemáticamente superiores en todas las condiciones evaluadas. Además el promedio obtenido no es sustancialmente significativo.

A velocidad rápida:

Forma A: 6,59 - 4,27 - 4,75 (Tabla 10 de la descripción). Promedio: 5,19

Forma B: 9,83 - 11,58 - 8,88 (Tabla 13 de la descripción). Promedio: 10,09

La Forma B muestra valores consistentemente más altos que la Forma A, lo que indica una mayor resistencia a la compactación a altas velocidades de compactación.

A la luz de los resultados a velocidad lenta se observa que la Forma B presenta mejores resultados en algunos casos y peores en otros. Sin embargo, los resultados a velocidad rápida son mayores. Este patrón de comportamiento sugiere que las diferencias observadas

Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

en la resistencia a la compactación son dentro de un rango esperado para distintas formas cristalinas, y no implican una mejora sustancial o inesperada de la Forma B sobre la Forma A. La variabilidad observada puede ser consecuencia de diferencias comunes en las propiedades físicas de los polimorfos y no necesariamente un resultado de un proceso innovador.

La relación entre la forma cristalina y las propiedades mecánicas, como la resistencia a la compactación, es bien conocida en el estado del arte. Es común que diferentes formas cristalinas de un compuesto exhiban variaciones en estas propiedades. Dicha variabilidad se debe a factores como el empaquetamiento molecular, la densidad y la facilidad de formación de la red cristalina. La mejora en la resistencia de la Forma B no es un resultado sorprendente desde la perspectiva de un experto en la materia, ya que es bien sabido que diferentes condiciones de cristalización pueden influir en estas propiedades mecánicas.

Finaliza el solicitante y sustenta: *“Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, es posible afirmar que la materia reivindicada implica un avance inventivo sobre el campo técnico de la invención, específicamente sobre D1 y D3, solos o combinación. Es decir, la presente invención que no habría resultado de ninguna manera obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia, por lo que cumple con el requisito de nivel inventivo, según el artículo 18 de la Decisión 486.”*

Esta Oficina reitera que, tanto D1 como D3 proporcionan una base técnica clara y suficiente que, combinada con el conocimiento general de un experto en la materia, hace que los aspectos reivindicados en la solicitud sean obvios. Bajo este contexto, D1 enseña claramente una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina (Forma A), así como su proceso de obtención (pág. 60 y 61, ejemplo 5 - pág. 81 y 82, ejemplo 17). Por su parte, D3 enseña el compuesto dihidrocloruro de trietilentetramina (TETA.2HCl) en sus formas cristalinas I y II, las cuales presentan una reducción significativa en su higroscopicidad, estabilidad sobresaliente y mejoras en el contenido de impurezas, así como los procesos de obtención de dichas formas cristalinas (pág. 4 y 5, [0009] a [0011] – pág. 7, [0031] [0032] - pág. 14, [0162]). Por lo tanto, la combinación de las citadas anterioridades permite llegar al objeto de la presente solicitud. Además, el efecto observado en cuanto a una mejor sensibilidad a la velocidad de deformación, una respuesta a la humedad y una estabilidad de almacenamiento mejorada y una decoloración reducida, no constituye un avance técnico sorprendente, ni algo que una persona versada en la materia no lo hubiese anticipado, ni tampoco constituye un salto cualitativo en la técnica. En este contexto, no es posible concluir que la identificación de la identificación de la forma B de (TETA.4HCl) implique actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada previamente y que la capacidad de formar diferentes sales es una propiedad intrínseca de dicho compuesto. En conclusión, no existe mérito para reconocer nivel inventivo en la presente solicitud.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2020/0013806 de 09 de enero de 2024, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “FORMA B CRISTALINA DE TETRACLORURO DE TRIETILENTETRAMINA, MÉTODO DE ELABORACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA MISMA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

Resolución N° 80937

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

***“FORMA B CRISTALINA DE TETRACLORURO DE TRIETILENTETRAMINA,
MÉTODO DE ELABORACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA
MISMA”***

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a ORPHALAN advirtiéndolo que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 19 de diciembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.12.19
17:01:06 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.