

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9162

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-149186

EL 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 ante esta Superintendencia el 30 de diciembre de 2009 con el N° 09-149186-00000-0000, por la sociedad Actimis Pharmaceuticals, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SALES DE AMINA DE UN ANTAGONISTA DE CRTH2, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2008/007590 del 18 de junio de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 625 del 21 de febrero de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14175 y notificado por fijación en lista el 14 de agosto 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 167 a 172 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° 09-149186-00008-0000 del 20 de diciembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 24 (Fls. 193 a 196) 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. Asimismo, durante el trámite la solicitante modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "SALES AMINO DEL ÁCIDO [4,6-BIS- (DIMETILAMINO)-2-(4-(4-TRIFLUOROMETIL)-BENZAMIDO)BENCIL]-PIRIMIDIN-5-IL] ACÉTICO, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CRTH-2"

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 24 contenidas en los folios 193 a 196, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

El objeto de la invención consiste en la necesidad de un compuesto antagonista de SRTH2 para el tratamiento de trastornos tales como rinitis alérgica, asma alérgica,

Página 1 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9162

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-149186

broncoconstricción, dermatitis atópica o trastornos inflamatorios sistémicos. Para solucionar este problema, la presente solicitud proporciona una sal en forma cristalina, que comprende etilendiamina y ácido{4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético.

6.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de junio de 2007, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

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

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2004/096777	Pyrimidine derivatives useful for the treatment of diseases mediated by CRTH2	11/11/2004
D2	Libro	Farmacia Remington ¹	1995

El documento D1 (Fls. 152 a 157) enseña compuestos derivados de pirimidina de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables con actividad antagonista de CRTH2.

El documento D2 (Fls. 158 a 166) divulga algunas generalidades sobre polimorfismo y sales farmacéuticas.

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, la sal reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: "Una sal en forma cristalina, que comprende etilendiamina y ácido{4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con un pico expresado en dos theta a aproximadamente 5.9°" (Fl. 193).

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

¹ A.R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp 230-235, 245, 2226-2234.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9162

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-149186

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil]pirimidin-5-il]acético	ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil]pirimidin-5-il]acético	No menciona
Sal de forma cristalina	Sales	Polimorfismo, formación de sales, solvatos
Etilendiamina	Sales de amina: Trietilamina, etanolamina y similares	No menciona

- 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 el compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil]pirimidin-5-il]acético, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos, hidratos y ésteres (D1: Ej. 7-2, pág. 93, Fl. 156, pág. 41, líneas 16 a 25, 27 a 29).

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D1 consiste en que no se especifican los datos de DRX.

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

El efecto que logra obtener formas cristalinas y sales del compuesto de fórmula I es que se obtiene un producto con mejor afinidad y selectividad a CRTH2, pero este efecto no fue demostrado ni comparado con el arte anterior en la presente solicitud.

- Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano

¿Cómo modificar el compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil]pirimidin-5-il]acético conocido en el documento D1 para que sea más afín y selectivo a CRTH₂?

- Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9162

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-149186

No hay datos en la descripción de selectividad del compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil]pirimidin-5-il]acético o de sus sales de forma cristalina que le puedan brindar algún efecto sorprendente.

Además, la formación de sales cristalinas del compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil]pirimidin-5-il]acético, es una práctica normal en la investigación de productos farmacéuticos, tal como se puede constatar en el documento D2 (Fls. 158 a 166).

- Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada

Según la Farmacia de Remington (D2, (ver página: 2227, folio: 162) la tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Una vez demostrado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes y una de ellas es la difracción de polvo con rayos X.

Cuando se ha determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. El disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal (ver página: 2229, folio: 163. En cuanto a la formación de sales y selección de los agentes formadores de sal, se tienen en cuenta: la estabilidad química y física, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad (ver página: 2233, folio: 165).

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer una sal de forma cristalina del ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil]pirimidin-5-il]acético con la actividad deseada, puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2, dicho compuesto puede estar en forma solvatada, polimórfica y de sal.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por la sal de forma cristalina reivindicada en relación con lo conocido en el arte anterior, la solución al problema técnico resulta ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 24 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual "D1 no enseña ni sugiere una sal etilendiamínica de ningún compuesto de los allí revelados, mucho menos un polimorfo de una sal etilendiamínica del compuesto que requiere un patrón de difracción en polvo de rayos X con un pico expresado en dos-theta a aproximadamente 5.9°, como el aquí reivindicado", si bien D1 no enseña una sal etilendiamina del compuesto identificado mediante DRX de la presente solicitud, sí sugiere sales similares derivadas de amina tales como trietilamina y etanolamina, que son sales comúnmente formadas y utilizadas en el campo farmacéutico. De otro lado, vale la pena aclararle a la solicitante que un patrón de difracción de rayos X no es

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9162

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-149186

“requerido” por un compuesto o una sal, es el resultado de la identificación de la forma cristalina de un compuesto determinado y es conocido ampliamente por una persona del oficio normalmente versada en la materia este tipo de técnica para tal fin, como puede constatarse en el documento D2.

Además, el posible efecto técnico de la sal cristalina reclamada no fue demostrado ni comparado con el arte anterior en la presente solicitud y se reitera que no hay datos en la descripción de selectividad del compuesto ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-trifluorometil)benzamido)bencil]pirimidin-5-il]acético o de sus sales, en especial de etilendiamina, y que se encuentren en forma cristalina que le puedan brindar algún efecto sorprendente a la molécula. La identificación de una forma cristalina de un compuesto o sus sales mediante DRX no es garantía que le brinde propiedades distintas o sorprendentes al compuesto.

En cuanto al argumento “es bien sabido que las técnicas químicas suelen ser impredecibles. Esto es especialmente cierto en el caso de los polimorfos de un compuesto, incluidos los polimorfos de las sales”, hay que aclarar que las técnicas químicas de identificación están establecidas y no es cierta la afirmación que hace la solicitante que las técnicas químicas sean impredecibles.

Ahora bien, mediante las técnicas de identificación de compuestos sí es posible anticipar si un compuesto determinado tiene o no formas cristalinas, tal como se puede apreciar en el documento D2, así como en otros artículos científicos relacionados y de conocimiento de la persona del oficio normalmente versada en la materia. Por ejemplo, en “Pharmaceutical Dosage Forms” se dice que muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina (polimorfos) y que un sólido cristaliza atrapando moléculas de solvente en un espacio específico de “la red” molecular de dicho sólido y en una cantidad estequiométrica definida, resultando un solvato o un pseudopolimorfo. Muchos sólidos pueden prepararse en una forma polimórfica particular manipulando condiciones de cristalización, tales como: naturaleza del solvente, temperatura, velocidad de enfriamiento y otros factores.

Es decir, es tarea habitual del preformulador determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Una vez demostrado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes y una de ellas es la difracción de polvo con rayos X. Así, las vías más usuales para mejorar condiciones de solubilidad y estabilidad de los fármacos es obteniendo sus sales -en donde los agentes formadores de sal son seleccionados de forma empírica por un químico farmacéutico-, sus cristales -en donde los solventes empleados se seleccionan también en forma empírica-.

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 “SALES AMINO DEL ÁCIDO [4,6-BIS- (DIMETILAMINO)-2- (4- (4-TRIFLUOROMETIL)-BENZAMIDO)BENCIL]-PIRIMIDIN-5-IL]ACÉTICO, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Página 5 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9162

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-149186

DE LAS MISMAS Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
MEDIADAS POR CRTH-2".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Actimis Pharmaceuticals, Inc, 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 (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 08 Mar 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
GERMÁN CASTILLO GRAU
info@castillograu.com

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓