

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19261

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019918A

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el numeral 34 del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 34591 del 24 de junio de 2011, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la solicitud de patente de invención a la creación denominada "METANOSULFONATO DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[2-{[4-(HEXILOXI-CARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL1H-BENCI-MIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTO", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la misma no cumple con el requisito de nivel inventivo, por tratarse de materia que resulta obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 29 de julio de 2011, con el No. 06-019918-A-00007-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente sostiene que el problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar diferentes polimorfos del compuesto metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, con una elevada eficacia farmacológica. Asegura, que para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un polimorfo, el cual, previamente, no era conocido en el estado del arte (Fl. 96).

Asevera que: *"El presente invento se fundamenta en la misión de poner a disposición un principio activo medicamentoso, el cual no sólo se caracterice por una elevada eficacia farmacológica, sino que, además, cumpla lo mejor posible las exigencias fisicoquímicas anteriormente mencionadas, i.e. una suficiente solubilidad del principio activo toda vez que ésta incrementa la biodisponibilidad del mismo. Con la presente invención, sorprendentemente se encontró que el polimorfo de la sal de metanosulfonato arriba indicada, preparada según el procedimiento descrito en los Ejemplos 2 a 4, se obtenía un polimorfo con propiedades de solubilidad mejoradas en comparación con el compuesto libre éster etílico del ácido (...) y otras sales de dicho compuesto..."* (Fl. 97).

Argumenta, que *"los datos de rayos X son una evidencia extremadamente buena de la*

Página 1 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19261

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019918A

forma cristalina independientemente de cualquier impureza en la muestra de polvo. De modo que, en caso de que se presenten impurezas cristalinas dentro de la muestra aparecerían señales adicionales en el patrón de rayos X, mas sin embargo, el patrón de la sal de metanosulfonato siempre se puede identificar y por tanto, no es necesario reportar la pureza de las muestras utilizadas para su obtención. Adicionalmente, vale la pena resaltar nuevamente que en el estado del arte no hay ninguna indicación con respecto a que con la sal de mesilato del compuesto 3-[2-{{4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino}-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo se podría lograr un incremento en la solubilidad..." (Fl. 98).

Sobre la combinación de los documentos D1 y D2, la recurrente afirma que a pesar de que D1 revela el compuesto libre éster etílico del ácido 3-[2-{{4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino}-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y D2 revela de forma general las sales, vale la pena poner de presente que lo importante es si un inventor practicó y confirmó realmente el efecto de manera suficiente y/o si a partir de la información técnica revelada en los documentos más cercanos es posible obtener fácilmente la materia de invención objeto de estudio. Asegura, que la conclusión con respecto a la obviedad y la falta de nivel inventivo de la presente solicitud es claramente contraria, por cuanto el examinador asume que la sal reivindicada se deriva de ensayos rutinarios, teniendo en cuenta las enseñanzas generales de los documentos D1 y D2. Señala, que el mesilato del compuesto de fórmula (I) no había sido obtenido con anterioridad y que la forma cristalina de dicha sal presenta solubilidades mayores, de manera que no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos mencionados.

Asevera, que los documentos D1 y D2 en conjunto no permiten la obtención del polimorfo del compuesto de fórmula (I), el cual tiene valiosas características en términos de solubilidad. Al respecto, agrega que el inventor tuvo que escoger y ensayar: el solvente, la temperatura, el rápido enfriamiento, un segundo solvente, agitación, calentamiento, sublimación y pH, por lo tanto no es suficiente saber que la cristalización y la formación de sales de un compuesto son posibles; es necesario ensayar y escoger las condiciones, de manera que el análisis del examinador sólo muestra de un análisis en retrospectiva (Fls. 99 y 100).

La recurrente argumenta que se debe reconocer el efecto inesperado de la solubilidad en agua, porque tal efecto superior está más allá de lo que podría esperar una persona experta. Asegura, que la presente invención no se deriva fácilmente a partir de las enseñanzas generales divulgadas en los documentos D1 y D2, toda vez que el primero se refiere a un método para la preparación de la base libre de éster etílico del ácido 3-[2-{{4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino}-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, y el metanosulfonato, de acuerdo con la presente invención, muestra propiedades superiores inesperadas (Fl. 100).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19261

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019918A

Finalmente, la recurrente concluye que el problema técnico de la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevas formas cristalinas del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico con propiedades físico químicas mejoradas y los documentos D1 y D2 no pueden ser considerados anterioridades válidas, toda vez que no resuelven dicho problema técnico (Fl. 101).

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

La recurrente indica que el problema técnico planteado por la solicitud es la necesidad de proporcionar diferentes polimorfos del compuesto metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y, al respecto, señala que para solucionarlo, la solicitud proporciona un polimorfo, el cual no era conocido en el estado del arte.

Al respecto, es preciso aclarar que si bien la solicitante afirma que el problema técnico consiste en proporcionar los polimorfos de dabigatran etexilato, el problema técnico objetivo de la misma, es decir, el que realmente se revela con la solicitud, es proporcionar la sal metanosulfonato de dabigatran etexilato, la cual, posteriormente, se cristaliza.

De otra parte, cabe indicar que, en efecto, la sal metanosulfonato no era conocida en el estado de la técnica. Sin embargo, el compuesto dabigatrán etexilato y sus sales farmacéuticamente aceptables son divulgadas por el documento D1 (Pág. 3, primer compuesto). La diferencia entre la solicitud y el documento D1 la suple la anterioridad D2, toda vez que enseña que las sales de compuestos activos, entre ellas el metanosulfonato (tabla 1, Pág. 3), permiten una mejor cristalización (Pág. 2, Col. 2) o permiten impartir una mayor solubilidad en agua (Pág. 3, Col. 2). En conclusión, la sal metanosulfonato de dabigatran etexilato es el objeto real de la presente solicitud y ya fue sugerido por las enseñanzas del estado de la técnica.

En cuanto a los argumentos relacionados con la eficacia farmacológica del dabigatrán etexilato, cabe decir que ésta ya era conocida en el documento D1, cuando enseña que el compuesto es inhibidor de trombina (Pág. 6, líneas 6-14). Frente a la solubilidad, se puede apreciar en la tabla adjuntada por la solicitante en su respuesta radicada el 6 de diciembre de 2010 (Fl. 70), que el efecto mejorado de solubilidad es producto de la formación de la sal y no del polimorfo, corroborando lo dicho por este Despacho respecto al problema técnico objetivo de la solicitud (formación de la sal metanosulfonato del activo), el cual se resuelve al combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19261

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019918A

Sobre los resultados de solubilidad, es preciso indicar que son producto de la sal metanosulfonato de dabigatran etexilato y no de su polimorfo, la cual no había sido mencionada en el documento D1. Sin embargo, la anterioridad D2 enseña la utilidad de la formación de sales para incrementar la solubilidad del activo en agua (Pág. 3, Col. 2), mencionando el metanosulfonato en su tabla I, como una sal de uso común en activos farmacéuticos (Pág. 3), de esta manera, una persona del oficio normalmente versada en la materia tomaría esta enseñanza para incorporarla dentro de las sales del compuesto mencionadas en el documento D1 y llegar al metanosulfonato de dabigatran etexilato, con la expectativa de mejorar su solubilidad en agua. En conclusión, el efecto que muestra la solicitante como sorprendente, realmente no lo es a la luz de las enseñanzas divulgadas en el documento D2.

Sobre la combinación de las enseñanzas divulgadas por los documentos D1 y D2, cabe decir que, contrario a lo afirmado por la recurrente, dichos documentos sí aportan la información técnica suficiente para obtener fácilmente el metanosulfonato del compuesto de fórmula (I), de acuerdo al planteamiento problema solución. Veamos:

- El documento D1 enseña el compuesto de fórmula (I) (dabigatran etexilato) y sus sales farmacéuticamente aceptables (Pág. 3, primer compuesto y línea 16), así como su actividad terapéutica (Pág. 6, líneas 6-14), por lo tanto es el estado de la técnica más cercano.
- La diferencia de la solicitud con lo revelado en el documento D1 es que éste no enseña de manera específica la sal metanosulfonato del compuesto de fórmula (I).
- El efecto técnico que aporta dicha diferencia es una mayor solubilidad del activo.
- Por lo tanto, el problema técnico objetivo de la solicitud corresponde a la provisión de una sal alternativa del compuesto que presente una mayor solubilidad.
- Sin embargo, el problema lo resuelve el documento D2, al enseñar que las sales de compuestos activos, entre ellas el metanosulfonato (tabla 1, Pág. 3), permiten una mejor cristalización (Pág. 2, Col. 2) o permiten impartir una mayor solubilidad en agua (Pág. 3, Col. 2).

Es decir, el conjunto de enseñanzas divulgadas en los documentos D1 y D2 orientarían a una persona del oficio normalmente versada en la materia a obtener la sal metanosulfonato de dabigatran etexilato, con la expectativa de que tuvieran una mejora en la solubilidad en agua, el cual es el objeto de la presente solicitud.

Finalmente, se insiste que el efecto de una mayor solubilidad es producto de la sal y no del polimorfo, pues en la tabla adjuntada por la solicitante se aprecia es el efecto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19261

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019918A

técnico de la sal metanosulfonato.

La recurrente señala que el resultado del análisis realizado por el examinador es motivo de un análisis en retrospectiva.

Al respecto, tal como se indicó, el documento D2 da suficiente motivación a una persona del oficio normalmente versada en la materia para obtener las diferentes sales de un compuesto farmacéutico, ya que sus características químicas, biológicas y físicas pueden ser manipuladas y, de esta manera, ser optimizadas mediante su conversión a forma de sal (Pág. 2, Col. 1), tales como el metanosulfonato (tabla 1, Pág. 3), además, dicho documento enseña que una forma salina de un compuesto que imparte una mayor solubilidad en agua puede ser de gran beneficio para los formuladores (Pág. 3, Col. 2), es decir, antes de la fecha de la prioridad. Así las cosas, el estado de la técnica brinda la motivación suficiente a una persona normalmente versada en la materia a formar la sal metanosulfonato de compuestos activos, tales como el dabigatran etexilato enseñado en el documento D1, con la expectativa de mejorar su solubilidad en agua, que es el problema que soluciona la presente solicitud.

La recurrente argumenta que se debe reconocer un efecto inesperado. Al respecto, contrario a lo afirmado por la recurrente, el documento D1 enseña el compuesto dabigatran etexilato y sus sales farmacéuticamente aceptables como inhibidores de trombina y, al ser combinado con el documento D2, que enseña la formación de sales de compuestos activos con el fin de mejorar sus propiedades químicas o físicas, orientarían de manera evidente a una persona normalmente versada en la materia a obtener la sal de metanosulfonato reivindicada, con la expectativa de mejorar su solubilidad.

Finalmente, la recurrente asegura que los documentos D1 y D2 no pueden considerarse como anterioridades válidas, toda vez que no resuelven el problema técnico que resuelve la solicitud.

Sobre el particular, es oportuno precisar que el problema técnico objetivo de la solicitud estudiada es proveer sales alternativas de éster etílico del ácido 3-[2-{{4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino}-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, ya que la descripción de la presente solicitud, así como las tablas adjuntadas por la recurrente, demuestran que la materia que presenta el efecto técnico es la sal metanosulfonato y no el polimorfo, como lo pretende hacer ver la solicitante, y tanto la obtención de la misma como su solubilidad ya eran sugeridas por el documento D2, que suple la diferencia entre las sales de dabigatran etexilato reveladas en el antecedente D1 y lo reivindicado.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19261

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019918A

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: CONFIRMAR la decisión contenida en la Resolución No. 34591 del 24 de junio de 2011, por medio de la cual se denegó la patente de invención a la creación denominada "METANOSULFONATO DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[2-[[4-(HEXILOXI-CARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL]-1-METIL1H-BENCI-MIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno y, en consecuencia, queda agotada la vía gubernativa.

NOTÍFIQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 29 Mar 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4ª No. 72 - 35.
Bogotá D.C.

Elaboró: Laura Victoria Camacho Castellanos ✓
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓