

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27442

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-124417

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 en esta Superintendencia el 07 de octubre de 2010, con el N° 10-124417-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Takeda Pharmaceutical Company Limited, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CRISTAL DE COMPUESTOS DE BENCIMIDAZOL", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2009/054970 del 09 de marzo de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 630 del 21 de julio de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 20640, notificado por fijación en lista el 13 de noviembre 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, 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° 10-124417-00006-0000 del 18 de marzo de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 y 2 que reemplaza(n) 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 modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera "FÁRMACO ANTIÚLCERA ESTABLE SUPERIOR EN LA CAPACIDAD DE ABSORCIÓN".

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 y 2, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un cristal de un compuesto de bencimidazol que muestra una acción antiúlcera. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-

Página 1 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27442
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-124417

piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado por su patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de marzo de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP1293507	Process for producing crystal	19/Marzo/2003
D2	Libro	Farmacia Remington	1995

El documento D1 [1] divulga (resumen) el método de producción de una cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol.

El documento D2 [2] enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, el cristal reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado porque el patrón de análisis de difracción de*

[1]

[RL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040304&CC=WO&NR=2004018468A2&KC=A2)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040304&CC=WO&NR=2004018468A2&KC=A2.

[2] A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995, pág. 1907 – 1920. Trasladado en el examen de fondo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27442
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-124417

rayos X de polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de 10,06±0,2, 8,70±0,2, 6,57±0,2, 5,73±0,2, 5,59±0,2, 5,01±0,2, 4,83±0,2, 4,44±0,2, 4,38±0,2, 4,25±0,2, 4,16±0,2, 4,14±0,2, 4,00±0,2, 3,93±0,2, 3,73±0,2, 3,71±0,2, 3,66±0,2, 3,48±0,2, 3,43±0,2 y ±0,2 (sic) Angstrom" (Ver pág. 11 del radicado N° 10-124417-00006-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol	(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (ej. 1 – 3)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de 10,06±0,2, 8,70±0,2, 6,57±0,2, 5,73±0,2, 5,59±0,2, 5,01±0,2, 4,83±0,2, 4,44±0,2, 4,38±0,2, 4,25±0,2, 4,16±0,2, 4,14±0,2, 4,00±0,2, 3,93±0,2, 3,73±0,2, 3,71±0,2, 3,66±0,2, 3,48±0,2, 3,43±0,2 y ±0,2 (sic) Angstrom	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

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office^[3]) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

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

[3] <http://www.docstoc.com/docs/40453447/Patenting-Polymorphs-at-the-European-Patent-Office>
Página 3 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27442

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-124417

reivindicación 1 porque divulgan el compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (resumen y ej. 1 – 3).

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 el compuesto del documento D1, consiste el patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo, que tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de $10,06 \pm 0,2$, $8,70 \pm 0,2$, $6,57 \pm 0,2$, $5,73 \pm 0,2$, $5,59 \pm 0,2$, $5,01 \pm 0,2$, $4,83 \pm 0,2$, $4,44 \pm 0,2$, $4,38 \pm 0,2$, $4,25 \pm 0,2$, $4,16 \pm 0,2$, $4,14 \pm 0,2$, $4,00 \pm 0,2$, $3,93 \pm 0,2$, $3,73 \pm 0,2$, $3,71 \pm 0,2$, $3,66 \pm 0,2$, $3,48 \pm 0,2$, $3,43 \pm 0,2$ y $\pm 0,2$ _(slc) Angstrom.

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 (capítulo descriptivo, pág. 1) el efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol con distintas propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad y solubilidad.

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 obtener un cristal del compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol con distintas propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad y solubilidad.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en donde se detallan las características del cristal del compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, (capítulo descriptivo, pág. 2 – 4 y 7 – 12) se encuentra en forma resumida que:

La solicitante presenta formas de obtención por cristalización del cristal en mención, y señala en los párrafos [0042] – [0047] y en las figuras 1 – 11, un patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo con picos característicos en espacios interplanos (d), pero no se evidencian propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad, solubilidad demostrada, entre otras, que indiquen que la forma cristalina pueda tener un efecto técnico superior respecto del compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27442

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-124417

piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, ya conocido en el estado de la técnica cercano.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas en las propiedades fisicoquímicas del cristal del compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol reclamado en la actual solicitud, con respecto al compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol divulgado en 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 D2, 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 tableteado e interacción con los componentes de la formulación (pág. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol 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 (página 1915 col. 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 (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, y que en D2 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 D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (pág. 1915 - 1917). De tal manera, no es posible concluir que la identificación del cristal reclamado en la actual solicitud envuelvan 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 no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales del cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol con respecto al mismo compuesto conocido con anterioridad en D1 que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad y la solubilidad.

Página 5 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27442

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-124417

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 D2, al compuesto (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de una forma cristalina del (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 y su dependiente 2 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La solicitante argumenta en su oficio bajo el radicado No 10-124417-00006-0000, que el nivel inventivo de la presente invención esta dado porque el polimorfo cristalino reclamado puede producirse mediante un método económico y conveniente que incluye solo al calentar un cristal de solvato conocido de un isómero (R) de lanzoprazol o (R)-lanzoprazol amorfo, que los ejemplos de la presente invención tienen estabilidad de almacenamiento superior y que los cristales de los mismos tienen suficiente solubilidad.

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite precisar a la solicitante que una invención de este tipo no puede encontrar nivel inventivo en simples modificaciones a un método alternativo de obtención de un cristal de un principio activo ya conocido pues para cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas tales como por ejemplo calentamiento de un solvato que contiene dicho principio activo para su obtención por cristalización o 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 para la obtención de las formas cristalinas deseadas) ^[4], lo cual no constituye nivel inventivo alguno sino que por el contrario tales métodos son tan comunes en el campo químico-farmacéutico que prácticamente constituyen los métodos de obtención más deseados por su economía y conveniencia. ^[5]

Ahora bien, en cuanto al argumento de la solicitante de la estabilidad y solubilidad de la forma cristalina, es importante recalcar que los ensayos presentados en la solicitud (ejemplos analíticos 1 – 3) puede que brinden cierta información del comportamiento de los cristales, sin embargo, no hay una comparación clara y evidente frente al arte previo que inequívocamente conduzca a observar ventajas que aporten al nivel inventivo de la presente solicitud, es más, no se evidencian otras propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica,

[4] Mersmann, A. "Crystallization technology handbook"; second edition; Marcel Dekker, Inc.; 2001; pgs. 13, 516, 544-550

[5] Govindhan D. et al, "Springer Handbook of Crystal Growth" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; pgs. 75-76, 566.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27442

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-124417

higroscopicidad, entre otras, que indiquen que la forma cristalina pueda tener un efecto técnico superior respecto del compuesto (R)-lanzoprazol, ya conocido en el estado de la técnica cercano y por lo tanto no existe evidencia suficiente para reconocer el nivel inventivo de la solicitud.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FÁRMACO ANTIÚLCERA ESTABLE SUPERIOR EN LA CAPACIDAD DE ABSORCIÓN".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Takeda Pharmaceutical Company Limited, entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella(s) procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 10 May 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

cavelier@cavelier.com; clientes@cavelier.com

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez ✓

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓