

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 32300

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-153710

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 6 de diciembre de 2010 con el N° 10-153710-00000-0000, por la sociedad Astrazeneca AB, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SAL FUMARATO DE 4-(3-CLORO-2-FLUOROANILINO)-7-METOXI-6-[[1-(N-METILCARBAMOILMETIL)-PIPERIDIN-4-IL]OXI]-QUINAZOLINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB2009/050496 del 11 de mayo de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 632 del 20 de septiembre de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 22124 y notificado por fijación en lista el 11 de diciembre de 2011 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° 10-153710-00008-0000 del 22 de abril de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 23 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

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

6.1. Objeto de la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 32300

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-153710

El problema técnico consiste en encontrar formas alternativas del Compuesto (I) con propiedades mejoradas. Para resolver este problema técnico se presenta la sal de difumarato del Compuesto (I) .

6.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de mayo de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la 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	WO2005028469	"Quinazoline derivatives"	31/Marzo/2005
D2	ES2248618	"Inhibidor del factor Xa"	16/Marzo/2006

El documento D1¹ divulga derivados de quinazolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la fabricación de un medicamento para ser utilizado como un agente antiproliferativo en la prevención o tratamiento de tumores los cuales son sensibles a la inhibición de las quinasas de tirosina de los receptores EGB y erbB. Entre los compuestos se encuentra el compuesto A de la presente solicitud.

El documento D2² divulga un compuesto inhibidor de la proteína serina en donde dicho compuesto puede estar en la forma de sal difumarato y formas cristalinas de la misma.

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 difumarato reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Difumarato de 4-(3-cloro-2-*

1 URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005028469A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050331&DB=EPODOC&locale=en_EP

2 URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=ES&NR=2248618T3&KC=T3&FT=D&ND=3&date=20060316&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 32300

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-153710

fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina" (Ver página 10 del radicado N° 10-153710-00008-0000).

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:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Difumarato	Sales farmacéuticamente aceptables	Difumarato
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (compuesto A)	4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina	Compuesto inhibidor de proteína serina

Como se dijo anteriormente, D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan: el compuesto de fórmula I (Compuesto A) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (D1=Resumen; Págs. 7, 8, 14, 23; Ejemplos; D2= Pág. 2, líneas 50-52, 62 y 63; Pág. 3, líneas 4 y 5).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D1 consiste en que dicha anterioridad no especifica las sales difumarato.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D2 consiste en que dicha anterioridad no menciona el compuesto A de la presente solicitud.

El efecto que confiere la diferencia es que mejora las propiedades farmacocinéticas del compuesto A.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el compuesto A conocido en el documento D1 para mejorar sus propiedades farmacocinéticas?

Sin embargo, la utilización de sales de difumarato para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a sales de difumarato de un compuesto inhibidor de la proteína serina, además, dichas sales tienen varias formas cristalinas.

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 32300

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-153710

sales difumarato del compuesto A con la actividad deseada puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 el compuesto A puede presentarse en forma de difumarato para lograr que tenga mejores propiedades farmacocinéticas, es decir, mejor solubilidad y, por ende, mejor biodisponibilidad cuando se administra a un paciente.

En consecuencia, era obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2 con el fin de mejorar o aumentar la biodisponibilidad del fármaco en composiciones farmacéuticas orales descritas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las sales reivindicadas en relación con las del arte anterior, la solución al problema técnico parece ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona características adicionales, se considerar que tampoco tiene nivel inventivo.

En el presente caso, la Forma A de la sal difumarato del compuesto A de reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 3 se refiere a: “*Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina*” (Ver página 10 del radicado N° 10-153710-00008-0000).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 3, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 2

Características esenciales	D1	D2
Difumarato	Sales farmacéuticamente aceptables: clorhidrato (Ej. 1)	Difumarato (Pág. 3)
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (compuesto A)	4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (Ej. 1)	Compuesto inhibidor de proteína serina (Pág. 3)
Cristal: Forma A de difumarato	Polimorfos, solvatos de los compuestos (Pág. 10)	Cristal: forma 1 y forma 2 de difumarato (Pág. 3 y 4)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 32300

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-153710

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³) posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

- Determinación del estado de la técnica más cercano:

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulgan el compuesto A (Ej. 1), así como sus sales farmacéuticamente aceptables (D1= Ej. 1; D2= Pág. 3) y formas cristalinas de sales difumarato.

El documento D1 divulga el compuesto 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (Compuesto A) (Ej. 1) y sus formas polimórficas, solvatos y formas hidratadas, además, su actividad como inhibidor de tirosina quinasa.

- 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 3 y el compuesto del documento D1, consiste en que es una forma cristalina A de la sal difumarato del compuesto A.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y las enseñanzas del documento D2, consiste en que no se menciona el compuesto A.

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

De la lectura de la solicitud, no se evidencia un efecto técnico inesperado de la forma cristalina A de difumarato del compuesto A.

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

¿Cómo modificar el compuesto A conocido en el documento D1 para mejorar sus propiedades farmacocinéticas?

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

Los datos que se encuentran en la descripción sobre los parámetros farmacocinéticos para la

³ http://www.pcb.ub.edu/centredepateints/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf
Página 5 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 32300

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-153710

forma cristalina A de la sal difumarato del compuesto A en donde se evidencia una mejora en la solubilidad y biodisponibilidad del compuesto no son inesperados y no brindan un efecto sorprendente a dicho compuesto y no afectan su actividad farmacológica.

Además, existía sugerencia o motivación suficiente en D1 para llegar a resolver el problema técnico planteado por la solicitud, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas del compuesto A y de sus sales. Además, el documento D2 menciona las sales de difumarato de un compuesto y sus formas cristalinas, para mejorar las propiedades farmacocinéticas de dicho compuesto, por lo cual les sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia que se puede utilizar este tipo de sal con los fines revelados en la presente solicitud. De otro lado, es conocido que para generar cambios en las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo⁴.

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

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer una sal difumarato cristalina del compuesto A con la actividad deseada puede darse cuenta que, a partir de los documentos D1 y D2 tal compuesto puede estar como sal difumarato en una forma cristalina y es sabido que estas formas tienen un patrón específico de difracción de rayos X y que los compuestos conservan su actividad farmacológica.

De otro lado, se reitera que es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados incorporan los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO) y una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X el cual puede ser muy útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas; en la industria farmacéutica se emplea para identificar y clasificar formas polimórfas y solvatadas de fármacos. De igual modo la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación (Remington, Farmacia).

Hay que tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto a una persona del oficio normalmente versada en la materia se le habría ocurrido hacer dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo que se requiera, y a una temperatura dada (Norris, 1924)⁵

4 AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp. 230-235.

5 NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Mc. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 32300

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-153710

Teniendo en cuenta lo anterior, la reivindicación 3 reclamada en la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

De igual modo, las reivindicaciones 4 a 9 y 21 a 23 no presentan alguna característica adicional que haga inventiva la sal difumarato cristalina del compuesto A y sus composiciones por lo tanto tampoco se consideran inventivas.

Asimismo, el documento D2 enseña la manera de cristalizar sales difumarato de un compuesto y, para lograr la purificación y obtención de sus formas cristalinas. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría obligado a encontrar más polimorfos del compuesto con la expectativa de adaptarlos a diferentes formas farmacéuticas. Por lo cual las reivindicaciones 10 a 20 también carecen de nivel inventivo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual los documentos D1 y D2 citados en el examen de fondo no afectan el nivel inventivo de la sal difumarato cristalina del compuesto 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi]-quinazolina (compuesto A) porque no evidencian que el compuesto A mejore en cuanto a su solubilidad y biodisponibilidad.

Precisamente lo que se busca al obtener formas cristalinas de los compuestos es lograr formas cristalinas con una solubilidad adecuada, por ende, mejoras en su biodisponibilidad y de esta manera incorporar la sustancia activa a un sistema de entrega o un vehículo, dependiendo de las necesidades de la investigación en curso. Por lo tanto, el hecho de lograr una forma cristalina más soluble que la otra, no aporta un avance importante a la tecnología, pues esto forma parte de la rutina normal de investigación de los compuestos, en este caso, de formas cristalinas de la sal difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi]-quinazolina (compuesto A) que, como se había dicho anteriormente, el documento D1 menciona que pueden existir polimorfos de este compuesto.

Es decir, es tarea habitual del investigador 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 biodisponibilidad de los fármacos es obteniendo sus sales, sus cristales en donde los solventes empleados se seleccionan 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,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 32300

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-153710

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "SAL FUMARATO DE 4-(3-CLORO-2-FLUOROANILINO)-7-METOXI-6-[[1-(N-METILCARBAMOILMETIL)-PIPERIDIN-4-IL] OXI]-QUINAZOLINA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Astrazeneca AB, 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 28 May 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCÍA

office@olartemoure.com

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría ✓

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓