

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-163416

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 28 de diciembre de 2010, con el N° 10-163416-00000-0000, por la sociedad Janssen Pharmaceutica N.V, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMA CRISTALINA DE (2S)-(-)-N-(6-CLORO-2,3-DIHIDRO-BENZO [1,4]DIOXIN-2-ILMETIL)-SULFAMIDA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2009/048026 del 19 de junio de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 634 del 21 de noviembre de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 18651 y notificado por fijación en lista el 23 de octubre 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 85 a 94 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° 10-163416-00007-0000 del 18 de enero de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 4 (Fl. 112) 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.

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 4 contenidas en el folio 112, 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: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-163416

El objeto de la invención consiste en proporcionar compuestos útiles para el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados. Para solucionar este problema, la solicitud estudiada proporciona una forma cristalina del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-D-sulfamida.

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir, el 23 de junio de 2008.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006007436	Sulfate and Sulfamide derivatives for the treatment of epilepsy and related disorders	Enero 19 de 2006
D3	WO2007075751	Use of benzo fused heterocycle Sulfamide derivatives for the treatment of depression	Julio 5 de 2007
D4	**Libro	Capítulo 83, preformulación	1998

D1¹ divulga derivados de sulfamida y sulfamato, composiciones farmacéuticas que los contienen y su aplicación en el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados.

D3² divulga derivados benzofusionados de sulfamida heterocíclicos de fórmula (I) y fórmula (II), además de su aplicación en el tratamiento de la depresión, que incluye mono terapia y alternativamente, la co-terapia con al menos un antidepresivo.

D4³ enseña que el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) 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

1

[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=WO2006007436&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

[compact=false&PN=WO2006007436&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=WO2006007436&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

2[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=WO2007075751&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

[compact=false&PN=WO2007075751&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=WO2007075751&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

3 Farmacia Práctica de Remington, 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I págs. 371-375 (Fls. 195 a 97) y tomo II págs. 2226 a 2241(Fls. 98 a 105)

Página 2 de 9

Al contestar favor indique el número de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 262736699

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-163416

variar las propiedades tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras.

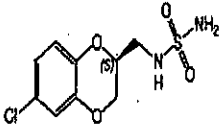
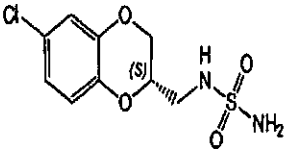
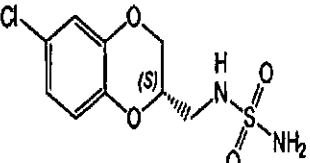
6.3. Nivel Inventivo.

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, la forma cristalina reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Forma cristalina (IS-VI) de un compuesto de fórmula...” (FI.112).

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,D3 y D4, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D3
Una forma cristalina del compuesto de fórmula (IS-VI)	Una forma cristalina del compuesto de fórmula (IS-VI)	Una forma cristalina del compuesto de fórmula (IS-VI)
 (IS)		
que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos: Pos. [° 2θ] d-spacing [nm (Å)] 6,54 1,351 (13,51) 13,07 0,678 (6,78) 16,50 0,537 (5,37) 18,53 0,479 (4,79) 19,64 0,452 (4,52) 19,91 0,446 (4,46) 20,17 0,440 (4,40) 21,15 0,420 (4,20)	La invención comprende las formas polimórficas (párr. último, pág.10), sin especificar el patrón de difracción de rayos X.	La invención comprende las formas polimórficas (líneas 6 a 10, pág.19), sin especificar el patrón de difracción de rayos X.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-163416

22,09	0,402 (4,02)		
22,52	0,395 (3,95)		
23,51	0,379 (3,79)		
26,28	0,339 (3,39)		
27,56	0,324 (3,24)		
28,20	3,17		
33,60	2,67		
		D4 Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de un compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino. Además, muestra que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos X es un método convencional.	

Para estudiar la patentabilidad del polimorfo se aplicó el método problema solución, de acuerdo con la metodología de Sofia Paphatoma⁴, que indica que se deben agotar los siguientes pasos:

a. Determinación del estado de la técnica más cercano.

Como se dijo anteriormente, los documentos D1 y D3 son considerados el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, el cual divulga el compuesto denominado (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; que también menciona que se pueden obtener formas cristalinas, sin mostrar el especificar el patrón de difracción de rayos X de dichos cristales.

b. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La solicitud se diferencia de D1 o D3 en que se reclama específicamente la forma cristalina IS-VI del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-2-ilmetil)-sulfamida con el patrón de difracción de rayos X (reivindicación1).

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

Conforme la descripción de la solicitud, el efecto técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar una forma cristalina del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, que sea estable a la temperatura y la humedad y no higroscópica (pág. 21, Fl.38).

⁴ Patenting Polymorphs at the European Patent Office Dr. Sofia Papathoma Patent examiner in directorate 2.1.17 Pure & Applied Organic Chemistry Barcelona.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-163416

d. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en ¿"cómo obtener una forma cristalina del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, que sea estable a la temperatura y la humedad y no higroscópica"?

e. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en estudio (Fls. 37 a 38 y 51 a 54) con el fin de soportar el objeto de la solicitud se observa que:

En cuanto a los datos calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la forma VI, se observa que funde a aproximadamente a 101.52°C (figura 2), de lo que se puede concluir que la forma VI no muestra una pérdida significativa hasta el punto de fusión, indicando la falta de solvente residual y/o agua retenida en los cristales (Fig.2)

Los datos del de análisis termo-gravimétrico TGA de la forma cristalina (VI) que se esquematizan en la figura 3, muestran que no hay pérdida en el peso de la forma cristalina VI del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-2-ilmetil)-sulfamida de lo que se concluye que no presenta moléculas de agua retenida en los cristales (Fig.3)

Por último, de los datos de absorción dinámica de vapor (DVS) (figura 4), se evidencia que la forma cristalina VI no absorbió agua de acuerdo con el aumento de la humedad relativa, de lo que se concluye que la forma cristalina VI no es higroscópica.

Según lo expuesto anteriormente se puede observar que el compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida no presenta moléculas de agua retenida en los cristales y no es higroscópico, pero no existe una evidencia técnica que permita establecer que la forma cristalina reivindicada presente mejores propiedades de estabilidad, higroscopicidad o de hábito cristalino, frente al compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida ya divulgado en D1 o D3.

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

Extracto capítulo 83: preformulación, (Fl. 95 a 106, págs. 371-375 y págs. 2226 a 2241).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-163416

De tal manera, que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D4, 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. (Folio 98, página 2226, columna de la derecha, último párrafo- página 2227, columna izquierda, primer párrafo). Una vez establecido que el compuesto 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 (Folio 99, página 2229 columna de la 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 o D3 ya se divulga de manera específica el compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro benzo [1, 4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida y sugiere la formación de la sal del ácido clorhídrico en forma cristalina (ejemplo 7), y que en D4 se conoce que la obtención de nuevos polimorfos se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D4 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos. De tal manera, no es posible concluir que la formación de forma cristalina del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1, 4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida en su forma IS-VI, tal como se reclama en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que el compuesto y su capacidad de formas cristalinas ya era conocida con anterioridad; además no fue demostrado en la descripción de la solicitud, como quiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1, 4]dioxin-2-ilmetil)- sulfamida en su forma cristalina VI, frente al compuesto ya conocido con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad, menor higroscopicidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la motivación suficiente con los conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D4 y sobre la capacidad del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1, 4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida para formar cristales según lo divulgado en D1 o D3, para encontrar una forma cristalina del agente terapéutico que no sea higroscópica y que sea estable tal como la forma cristalina reivindicada, y adicionalmente utilizaría las técnicas de neutralización-cristalización y recristalización

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-163416

basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio⁵ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de neutralización-cristalización-recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento agitación, presión, evaporación etc., con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

En cuanto a los argumentos del solicitante respecto a que el documento D4 no afecta el nivel inventivo, porque no enseña ni sugiere un proceso de cristalización como el que se describe en los ejemplos 1 y 2 de la presente solicitud se aclara, que el documento D4, por ser un libro de los más consultados por los químicos farmacéuticos, es un fiel reflejo de los conocimientos de un técnico medio en este campo, por tal razón, el objetivo de citar dicho documento es precisamente en demostrar que una persona normalmente versada en la materia conoce perfectamente que es posible obtener polimorfos de compuestos conocidos, porque este es un fenómeno común del estado sólido de las moléculas y se produce por la modificación del solvente o de otros factores), en el proceso de cristalización/recristalización.

Por otro lado, respecto al argumento de que *"para cualquier experto con habilidad y práctica en la formación y desarrollo de nuevas formas cristalinas, es evidente que la identificación de los solventes y condiciones que permiten obtener cristales con características básicas y propiedades específicas va más allá de la práctica diría básica de laboratorio. Un experto con habilidad ordinaria en la formación de cristales de productos farmacéuticos tiene restricciones aún mayores, ya que los solventes empleados deben ser fáciles de remover del producto resultante sin que el proceso de purificación altere las características del cristal obtenido"*, esta oficina reconoce que el polimorfismo es un problema en la industria farmacéutica; también es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades deseables. Sin embargo en este caso particular el polimorfo reivindicado es el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador (en este caso preformulador), es determinar si el compuesto de la solicitud, del cual ya se conoce que existe en forma cristalina, puede existir en otras formas cristalinas y para esto ya se tienen procedimientos establecidos. Una vez que el preformulador establece que la molécula presenta formas cristalinas diferentes (polimorfismo) existen procedimientos con los cuales el preformulador puede prepararlas en cantidades más grandes, en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas (págs. 2227 a 2233, Fls. 98 a 101); sin embargo

⁵ Helman José, Farmacotécnica teórica y práctica. Tomo IV. Editorial continental, Tercera impresión, México. Noviembre de 1982. capítulo 30 Cristalización pág. 1103 a 1143.
Página 7 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-163416

el establecimiento de estas condiciones de obtención resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química.

Por lo tanto la persona del oficio con base en sus conocimientos puede variar condiciones de cristalización como presión, temperatura, solventes etc. de manera aleatoria lo que permite obtener diferentes formas cristalinas de las cuales selecciona la forma cristalina reclamada del compuesto (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-ilmetil-O-sulfamida por pruebas de ensayo -error (en este caso la que sea menos higroscópica, más estable y biodisponible) sin que esto represente una actividad inventiva.

Por último es oportuno aclarar, que de acuerdo a lo anteriormente expuesto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomando en cuenta los documentos D1, D3 y D4 puede llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-4 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Por último, es importante mencionar, que las desventajas de sales y de las formas cristalinas conocidas en el estado de la técnica que no se encuentren explícitamente nombradas en el arte previo, primero se refieren a sus propiedades intrínsecas y segundo que para obtener un desempeño óptimo de los medicamentos, la persona del oficio medianamente versada en la materia, como su trabajo rutinario, debe poseer un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias activas (ventajas y desventajas) e identificar los aspectos que pueden causar problemas "previo a" ser formularlas en los productos farmacéuticos; de manera que esta persona debe tener en cuenta estos conocimientos previos del compuesto para realizar la cuidadosa selección y control de la calidad de los diversos componentes empleados, mediante una elaboración apropiada acorde a procesos bien definidos y lo más importante prestando la debida consideración a las múltiples variables que pueden influir en la elaboración y en la composición que contenga dichas sustancia activa.

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 "FORMA CRISTALINA DE (2S)-(-)-N-(6-CLORO-2,3-DIHIDRO-BENZO [1,4] DIOXIN-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5114

Por la cual se deniega una patente de invención

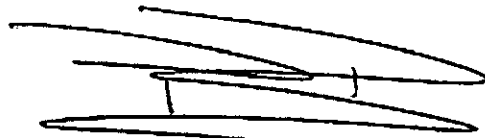
Rad. PCT/10-163416

2-ILMETIL)-SULFAMIDA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Janssen Pharmaceutica N.V, 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 cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 19 Feb 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
notificaciones@clarkemodet.com.co
clarkemodet@clarkemodet.com.co

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓