

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:23119

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-112334

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 56752 del 27 de septiembre de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada "SAL DE SODIO DE ÁCIDO 5-CICLOPROPIL-2-[[2-(2,6-DIFLUOROFENIL)PIRIMIDIN-5-IL]AMINO}BENZOICO COMO INHIBIDOR DE DOHDP", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 12 de noviembre de 2013 con el No. 11-112334-00011-0000 encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad Almirall, S.A., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente manifiesta que discrepa de la opinión de la Superintendencia de Industria y Comercio porque el documento D2 no contiene ninguna enseñanza que permita a un experto en la materia concluir con seguridad que la sal sódica del ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico, descrito en el documento D2, pueda presentar una solubilidad mayor que la base libre y que por otra parte el citado documento remarca las dificultades e incertidumbres asociadas a la selección de la sal apropiada de un compuesto determinado.

Así mismo, la recurrente señala que el documento D2 no orienta en ningún modo al experto en la materia hacia la selección de la sal sódica de los compuestos descritos en documento D1 y, mucho menos, a la selección del ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico.

A continuación, afirma que este Despacho no indica porqué el experto en la materia debería partir del ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico, determinar las propiedades físico-químicas de su sal sódica y así llegar a la materia reclamada, por lo que concluye que el examen hecho por el examinador es inválido dado que, en su concepto, no ha probado la falta de altura inventiva.

Por otra parte, la recurrente considera que la objeción por falta de nivel inventivo de la reivindicación 2 es una violación al debido proceso.

De igual modo, la recurrente cita un artículo sobre el cual afirma se estudiaron las propiedades fisicoquímicas y estabilidad química de siete sales diferentes de un inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa (sal de sodio, potasio, calcio, zinc, magnesio, arginina y lisina) y señala que al final, el autor selecciona la sal de arginina porque las sales de sodio, potasio, calcio, y zinc son higroscópicas. Por lo anterior la recurrente concluye que la sal de sodio de un activo no siempre presenta las características deseadas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:23119

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-112334

Finalmente, la recurrente realiza una comparación entre las propiedades fisicoquímicas de algunos de los compuestos divulgados en el documento D1 (Ejs. 20, 97, 106 y 116) y concluye que las sales de los ejemplos 97, 106 y 116 son cristalinas pero higroscópicas, por lo que afirma que estos ejemplos comparativos demuestran la manera como el compuesto reclamado representa una mejora sustancial frente a otros compuestos descritos en el estado de la técnica.

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

Este Despacho aclara que contrario a lo manifestado por la recurrente el documento D2 proporciona la motivación a la persona del oficio para elaborar distintas sales de un principio activo, ya que el aporte técnico del antecedente consiste en evidenciar que la formación de sales era conocida en el arte previo como mecanismo para modificar las propiedades fisicoquímicas de un principio activo y que la selección de una u otra sal es una práctica de rutina en el arte farmacéutico, es decir, que la selección de una sal específica para la elaboración de un producto farmacéutico depende de las características que el preformulador desee para el producto. Adicional a ello, el documento D1 divulga que *“(…) en el caso particular en el que R3 es un grupo COOH, resulta ventajoso tener sales derivadas del ácido carboxílico correspondiente, reemplazando el átomo de hidrogeno del grupo carboxílico por un catión derivado de una base farmacéuticamente aceptable como las descritas”* (Pág. 10, líneas 1 a 4) y dado que el ejemplo 20 del documento D1 (base libre del compuesto de la solicitud) cumple con la condición anterior, la persona del oficio estaría motivada a reemplazar el átomo de hidrógeno por un catión, con el fin de formar la sal que resulta ventajosa frente a la base libre del compuesto y concluiría que la elaboración de sales de los compuestos es una práctica de rutina de acuerdo con las enseñanzas del documento D2.

Sobre la selección del catión efectuada por la recurrente, el documento D2 proporciona una clara orientación para seleccionar el catión sodio, específicamente cuando revela que:

1. El 61.97% de las sales farmacéuticas aprobadas por la FDA en 1974, eligieron el sodio como catión para la formación de la sal correspondiente (tabla 1);
2. Estudios previos habían determinado que *“(…) las velocidades de disolución para varios ácidos débiles y sus sales sódicas en los medios de comunicación cuyo pH de representan los fluidos gastrointestinales. En todos los casos, la sal de sodio se disuelve más rápidamente que el ácido libre”* (Pág. 6, Col. 2),
3. y que *“(…) un reporte sobre la tolbutamida, un ácido débil, mostró que la velocidad de disolución inicial de tolbutamida sódica era aproximadamente 5000 veces más rápida que la ácido libre en medio ácido y 300 veces más rápida en medios neutros”*.

Es decir, que contrario a lo afirmado por la recurrente el efecto de la formación de una sal sódica sobre la solubilidad de un ácido débil como el ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico estaba sugerido de manera explícita por el documento D2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:23119

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-112334

Sobre el artículo presentado por la recurrente, este Despacho aclara que el documento no sólo cita el documento D2 como primera referencia sino que además en su resumen señala que desarrolla un método general para seleccionar la forma óptima de sal de un candidato –ingrediente activo -, para el desarrollo de una forma de dosificación oral; y que esta actividad es una manera rápida para iniciar el proceso de desarrollo de un fármaco, asimismo el documento señala que *“(...) el número de niveles necesarios para llegar a una decisión sobre la forma de sal óptima de un compuesto puede depender de las propiedades fisicoquímicas estudiadas y el número de sales disponibles. Este proceso de selección de sal puede ser completado dentro de 4-6 semanas y ser fácilmente adoptado en el programa de desarrollo de fármacos”* (Pág. 1, Resumen). En este orden de ideas y contrario a lo manifestado por la recurrente, las enseñanzas del artículo elaborado por *Morris y colaboradores*, motivaría aún más a una persona del oficio a seleccionar las sales de un activo durante el proceso de preformulación, con el fin de modificar sus propiedades fisicoquímicas y proveer un producto farmacéutico que presente las características deseadas por el preformulador. Es decir, para el año 1993 las enseñanzas del documento D2 no solo permitían a una persona del oficio normalmente versada en la materia el diseño y desarrollo de un estudio de preformulación, con el fin de aumentar la velocidad de disolución, solubilidad y biodisponibilidad de compuestos pobremente solubles en agua (Pág. 2, introducción) sino que permitió definir criterios básicos para la selección de la sal de un activo como son: menor higroscopicidad, parámetros de la forma cristalina, integridad de la forma cristalina durante el almacenamiento, solubilidad acuosa y estabilidad térmica (Pág. 2, Desarrollo de la estrategia de selección de sal).

Con respecto a la validez del examen de patentabilidad, este Despacho aclara que el estado de la técnica en su conjunto sugiere la materia reclamada, ya que el documento D1 da a conocer el ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico, sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones que lo contienen, así como su capacidad para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa. Por su parte, el documento D2 enseña que la formación de sales influye en numerosas propiedades fisicoquímicas incluyendo la velocidad de disolución, solubilidad, estabilidad, e higroscopicidad. En consecuencia, la información contenida en las anterioridades D1 y D2 sí proporciona las enseñanzas suficientes para direccionar a la persona versada al objeto de la solicitud y evaluar el nivel inventivo, con lo cual este Despacho demuestra que la materia se deriva de forma evidente a partir del estado de la técnica.

Sobre los datos comparativos de las sales sódicas de los ejemplos 97, 106 y 116 divulgadas por el documento D1, este Despacho aclara que estos datos no aportan pruebas que controviertan los argumentos anteriormente presentados por esta Oficina, porque ninguno de ellos pone de manifiesto una tendencia a que la formación de una sal sódica de un ácido débil, como los citados en los ejemplos 20, 97, 106 y 116, produzca una disminución en la solubilidad de los activos, sino que muestra diferencias en la higroscopicidad entre diferentes sales de compuestos estructuralmente relacionados, tal y como estaba previamente anticipado por el documento D2 que enseña que *“(...) las diferencias en la higroscopicidad de varias sales influyen en la estabilidad del fármaco en estado seco. En algunos casos el propio radical formador de sal mejora la estabilidad del activo”* (Pág 9, Col. 1), por lo tanto, el argumento de la recurrente en este sentido carece de validez.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:23119

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-112334

De igual modo, este Despacho aclara a la recurrente que si bien el documento D1 no presenta datos específicos de la actividad biológica del compuesto 20, el análisis de la relación estructura-actividad muestra que:

1. La introducción de un grupo de cloro, trifluorometilo, flúor, ciclopropilo o metilo en la posición 2 del residuo de fenilo sobre el anillo de 5-ciclopropil-2-[[2-(fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico conlleva a un incremento en la actividad biológica del compuesto resultante (Ejs. 14, 92, 96, 97 y 98), siendo los sustituyentes halogenados los más potentes.
2. Cuando el residuo de fenilo es disustituido, específicamente por átomos de flúor en las posiciones 2 y 6, se presenta un incremento en la actividad biológica de los compuestos obtenidos (Ejs. 91 y 110), puesto que cuando el residuo es sustituido en otras posiciones o por más sustituyentes se presenta una disminución en la actividad inhibidora de la dihidroorotato deshidrogenasa (Ejs. 57, 96, 100 y 104).
3. La introducción de un grupo ciclopropilo en la posición 5 sobre el ácido 2-[[2-(fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico, conlleva a un incremento en la actividad biológica de los compuestos resultantes (Ejs. 58 y 74; 92 y 93).
4. Si bien el sustituyente preferido del residuo fenilo es el átomo de cloro, en algunos casos la introducción de un átomo de flúor en la posición 2 conlleva a un incremento de la actividad inhibidora (Ejs. 92 y 96; 64 y 77).

De esta manera y contrario a lo afirmado por la recurrente, una persona del oficio estaría motivada a seleccionar los compuestos 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6(dicloro y/o trifluorometilo y/o fluoro)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico, como los compuestos más activos de este grupo inventivo y esperaría que los mismos presenten actividad inhibitoria de la dihidroorotato deshidrogenasa con una Cl_{50} inferior a 10nM (corresponde a la mayor Cl_{50} de los compuestos monosustituidos). Es decir, que si bien el documento D1 no presenta los datos de actividad biológica del ejemplo 20, el mismo revela que es uno de los compuestos más potentes del antecedente tan solo equiparable o superado por los compuestos que presenten como sustituyentes específicos cloro y/o trifluorometilo en las posiciones 2 y 6 del fenilo (Ejs. 64, 77, 92, 96 y 97) de acuerdo con los resultados de la relación estructura actividad; por lo cual, la selección del ejemplo 20 u otro compuesto derivado del ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6(dicloro y/o trifluorometilo y/o fluoro)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico para iniciar los estudios de preformulación estaba sugerida de manera implícita por el antecedente.

De igual forma, este Despacho reitera que la materia reclamada es una selección del documento D1 y sólo es posible considerar que hay nivel inventivo cuando el compuesto seleccionado presenta un efecto o actividad técnica no descrita en el estado de la técnica y además, inesperada. En el caso de la presente solicitud el compuesto seleccionado y su sal sódica presentan el mismo efecto y actividad descrita en el documento D1, siendo un inhibidor DHODH, por lo cual no puede considerarse inventivo. En consecuencia, se reitera a la recurrente que la sal reclamada y las composiciones que la contienen carecen de un efecto técnico inesperado o sorprendente.

Por último, este Despacho manifiesta que contrario a lo afirmado por la recurrente el hecho de haber afectado la reivindicación de composición no es violatoria del debido proceso porque como se informó previamente mediante la actuación oficial, ésta reivindicación es

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:23119

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-112334

dependiente del compuesto reclamado en la reivindicación 1, el cual no tiene nivel inventivo y la reivindicación de composición tampoco. Frente a esta situación la recurrente no realizó pronunciamiento alguno en la respuesta al requerimiento técnico, lo que permite concluir a este Despacho que conoció en su oportunidad las enseñanzas divulgadas por el estado de la técnica citado, por lo que la afirmación sobre una presunta violación al debido proceso durante el trámite de la solicitud carece de validez.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 56752 del 27 de septiembre de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Almirall, S.A., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 08 Abr 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, cavelier@cavelier.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, TPARRA@LAFRANCOL.COM

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Salazar Lopez