

RAD: 11-109271- -8	FECHA: 2013-08-13 16:40:54
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
NATALIA CABRERA MARTINEZ

Asunto:	Radicación:	11-109271- -8
	Trámite:	11
	Evento:	379
	Actuación:	519
	Oficio:	15186
	Folios:	8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	pct/cn2010/070931				
Fecha de Presentación Internacional	09/03/2010				

Mediante Oficio N° 7614 notificado por fijación en lista de fecha 30 de abril de 2013, este Despacho en forma equivocada requirió a la doctora María Victoria Liebbe Lozano, en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que dentro del plazo de sesenta días 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 que se tramita dentro del expediente de la referencia.

Teniendo en cuenta que mediante escrito radicado en esta entidad el 24 de julio de 2012 dentro del trámite administrativo distinguido con el N° 12-95636, previamente la doctora Natalia Cabrera Martínez acredita su actual calidad de apoderada de la sociedad Les Laboratoires Servier, adjuntando para tal efecto el documento de poder debidamente otorgado, es procedente revocar en su totalidad el oficio N° 7614 de fecha 30 de abril de 2013 y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento a su nombre, en los siguientes términos:

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	Rad. No. 11-109271-0000-0000	26/Agosto/2011
Reivindicaciones	Rad. No. 11-109271-0000-0000	26/Agosto/2011
Dibujos	Rad. No. 11-109271-0000-0000	26/Agosto/2011
Oposición	Rad. No. 11-109271-0004-0000	15/Junio/2012
Respuesta del solicitante	Rad. No. 11-109271-0004-0000	10/Octubre/2012
Prioridad	CN 200910047329.2	10/Marzo/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Nueva fórmula cristalina VI de la agomelatina preparación y uso de la misma”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar una forma cristalina de la agomelatina altamente pura, estable y con buena reproducibilidad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina de la agomelatina, en la que el difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina de la agomelatina muestra picos principales en los ángulos de difracción 2θ 11.13° , 11.82° , 17.49° , 18.29° , 19.48° , 19.72° , 20.50° , 21.76° , 22.54° , 22.97° , 24.56° , 25.36° , 27.16° y 31.93° .

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07C233/18, A61K31/165, A61P5/00//25/00//9/00//1/00

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 6 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título se refiere a materia que no es patentable como el uso de la forma cristalina de la invención. Se solicita hacer la corrección correspondiente.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 6 no es clara porque indica el uso que puede darse a la forma cristalina reivindicada, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarla del pliego reivindicatorio.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Synthesis S.A.S

Dice el oponente que “se debe advertir que las reivindicaciones se refieren a un método de tratamiento...”, concluyendo que a la luz de Art. 14 de la decisión 486 de 2000 no sería patentable. Por otra parte, refiere que los documentos D1, MXPA06008693 publicado el 2 de febrero de 2007, y D2, MXPA06008789

publicado el 2 de febrero de 2007, afectan el nivel inventivo de la invención. Señala el opositor que los documentos D1 y D2 divulgan las formas cristalinas IV y V de la agomelatina respectivamente, que estas formas cristalinas tienen una actividad "...respecto del sistema nervioso central y respecto de la microcirculación". Expresa que la forma cristalina VI "no demuestra actividad inventiva de mejorada estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad frente a las formas IV y V del arte anterior, constituyendo una simple modificación de una forma cristalina de agomelatina sin altura o nivel inventivo pues no soluciona ningún problema que no se haya solucionado con las formas IV y V".

Respuestas del Solicitante

El solicitante señala que "los documentos D1 y D2 citados por la opositora divulgan formas IV y V de la agomelatina y no describen la forma de la presente invención", resalta que "el polimorfismo no es una propiedad inherente a todas las moléculas", también que "el hallazgo de una nueva forma cristalina no es una tarea fácil para reportar a través de un método analítico común", indica que la obtención de una forma cristalina depende de diversas condiciones las cuales "no son fácilmente deducibles a partir de la técnica anterior ni a partir del conocimiento habitual del experto en la materia sin necesidad de experimentaciones excesivas". Finaliza diciendo "la(s) rede(s) cristalina(s) específica(s) y número de entramados de un polimorfo no son predecibles. Incluso, si se pudiera predecir que existen polimorfos, no hay ninguna enseñanza general, o sugerencia, o metodología en la técnica que permita predecir cómo hacer un polimorfo en concreto. No existe enseñanza o sugerencia en el estado del arte para identificar y apreciar las propiedades y características de un polimorfo en particular antes de ser identificado".

Respuesta del Examinador Técnico

El opositor tiene razón en que la forma polimórfica VI de la agomelatina no demuestra actividad inventiva, pues como adelante se explica, no da solución a algún problema técnico objetivo. Por otra parte, los documentos presentados en la oposición desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

7. 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, 10 de marzo de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2005/0182276	Process for the synthesis and crystalline form of agomelatine	18/Agosto/2005
D2	US2006/270876	New crystalline form III of agometalin, the process for its preparation and pharmaceutical compositions containing it	30/Noviembre/2006
D3	MX PA06008693	Nueva forma cristalina IV de agomelatina, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen	02/Febrero/2007
D4	MX PA06008789	Nueva forma cristalina V de agomelatina, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen	02/Febrero/2007
D5	Libro ¹	Farmacia Remington	1995

1 A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (Págs. 1913-1919).

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2005182276A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20050818&DB=&locale=en_EP, divulga la forma cristalina III de la agomelatina y un proceso para su obtención.

D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2006270876A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20061130&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP, divulga la forma cristalina III de la agomelatina y un proceso para su obtención.

D3 (Rad. No. 11-109271-0004-0000) divulga la forma cristalina IV de la agomelatina y un proceso para su obtención.

D4 (Rad. No. 11-109271-0004-0000) divulga la forma cristalina V de la agomelatina y un proceso para su obtención.

D5 (Págs. 1913 - 1919) 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.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en la forma cristalina de la agomelatina, en la que el difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina de la agomelatina muestra picos principales en los ángulos de difracción 2θ 11.13° , 11.82° , 17.49° , 18.29° , 19.48° , 19.72° , 20.50° , 21.76° , 22.54° , 22.97° , 24.56° , 25.36° , 27.16° y 31.93° .

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4	D5
Forma cristalina VI de la agomelatina	Forma cristalina II de la agomelatina (reivindicación 17)	Forma cristalina III de la agomelatina (reivindicación 1)	Forma cristalina IV de la agomelatina (reivindicación 1)	Forma cristalina V de la agomelatina (reivindicación 1)	Enseña el fenómeno de polimorfismo como trabajo habitual en preformulación farmacéutica.
Con DRX con picos principales en los ángulos de difracción 2θ 11.13° , 11.82° , 17.49° , 18.29° , 19.48° , 19.72° , 20.50° , 21.76° , 22.54° , 22.97° , 24.56° , 25.36° , 27.16° y 31.93°	Con parámetros del entramado cristalino monocíclico: $a = 20.0903\text{\AA}$, $b = 9.3194\text{\AA}$, $c = 15.4796\text{\AA}$, $\beta = 108.667\text{\AA}$.	Con DRX con picos principales en los ángulos de difracción 2θ 10.52° , 12.92° , 16.15° , 17.38° , 17.84° , 18.55° , 19.20° , 19.89° , 20.32° , 21.15° , 22.08° , 22.96° , 23.33° , 23.84° , 24.52° , 24.88° , 25.07° , 26.27° , 26.86° , 27.97° y 29.51° .	Con DRX con picos principales en los ángulos de difracción 2θ 5.04° , 10.16° , 10.51° , 15.22° , 16.75° , 17.41° , 18.03° , 18.81° , 20.48° , 21.61° , 23.27° , 24.04° , 24.27° , 24.77° , 25.57° ,	Con DRX con picos principales en los ángulos de difracción 2θ 9.84° , 12.40° , 13.31° , 15.14° , 15.98° , 16.62° , 17.95° , 18.88° , 20.49° , 20.99° , 23.07° , 23.44° , 24.28° , 25.10° , 26.02° ,	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional

			27.06° 27.95°	y	26.82° 27.51°	y	
--	--	--	------------------	---	------------------	---	--

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

Los documentos D1, D2, D3 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan las formas cristalinas II, III, IV y V de la agomelatina respectivamente.

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 las formas cristalinas de los documentos D1, D2, D3 y D4, consiste en que revelan de manera específica la forma cristalina VI, caracterizada por sus difractograma de rayos X.

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 efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar una forma cristalina de la agomelatina pura, estable y reproducible.

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 suministrar una forma cristalina de agomelatina pura estable y reproducible alternativa a las conocidas en el estado del arte..

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

El solicitante enseña en las tablas I y II del capítulo descriptivo los resultados comparativos de estabilidad y pureza entre la forma cristalina VI de la agomelatina y las formas divulgadas en el arte previo correspondientes a los polimorfos II, III, IV y V. en estas se observa que no hay diferencia significativa en las propiedades evaluadas entra la forma cristalina de la invención y las del estado del arte.

Por lo anterior, esta evidencia técnica permite afirmar que no hay un efecto técnico inesperado o una ventaja de la forma cristalina VI de la agomelatina reclamada en esta solicitud ya que no presenta propiedades superiores, referidas a la estabilidad y la pureza, en comparación con los polimorfos del estado de la técnica cercano. En el mismo sentido, no hay solución al problema técnico objetivo planteado porque la forma cristalina obtenida, aunque estable y relativamente pura, no presenta ventajas superiores respecto de las formas cristalinas de agomelatina ya existentes.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con la estabilidad y pureza de la forma cristalina VI de la agomelatina con respecto a las forma cristalinas del mismo compuesto divulgadas en D1, D2, D3 y D4.

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 D5, 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 la agomelatina 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 (Pág. 1915 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, D2, D3 y D4 ya se divulgan las formas cristalinas II, III, IV y V de la agomelatina, y que en D5 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 D5 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 identificación de la forma cristalina VI reclamadas en la actual solicitud envuelva 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 encontraron ventajas de la forma cristalina VI de la agomelatina con respecto a las formas II, III, IV y V conocidas con anterioridad que permitan probar, un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad y pureza.

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 D5, a las formas cristalinas II, III, IV y V de la agomelatina divulgadas en D1, D2, D3 y D4, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina VI tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 y sus dependientes 2, 5 y 6 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) de acuerdo a lo divulgado en D5 con D1, D5 con D2, D5 con D3 o D5 con D4.

La reivindicación 3 consiste en un proceso para preparar la forma cristalina VI de la agomelatina, en el que la agomelatina se disuelve en primer lugar en ácido acético y se añade entonces agua a 0 -25°C para precipitar el cristal.

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque enseña un proceso para la obtención de la forma cristalina II de la agomelatina mediante recristalización en etanol y agua (Pág. 6).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el documento D1, consiste en que menciona que en el proceso de obtención de la agomelatina la cristalización se hace con ácido acético y agua.

El efecto que logra incluir esta características es que proporcionan una nueva forma cristalina de la agomelatina, denominada forma VI.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos de obtención de formas cristalinas de agomelatina alternativas a las conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y 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 donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas)². Además, se sabe que el fundamento teórico para la obtención de cristales es la diferencia en solubilidad y que modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc.³, es razonable obtener los ordenamientos cristalinos reivindicados.

En consecuencia, la reivindicación 3 es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar procedimientos de obtención de formas cristalinas de agomelatina utilizaría las técnicas de cristalización y re-cristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización –re-cristalización y/o la remoción del solvente por agitación en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos 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, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Por lo anterior, la reivindicación 3 y su dependiente 4 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2005/0182276	1 - 6	Nivel inventivo
D2	US2006/270876	1 - 6	Nivel inventivo
D3	MX PA06008693	1 - 6	Nivel inventivo
D4	MX PA06008789	1 - 6	Nivel inventivo
D5	Libro	1 - 6	Nivel inventivo

2 Mersmann, A.; Crystallization technology handbook; second edition; Marcel Dekker, Inc.; 2001; Págs. 13, 516, 544-550
3 Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Pág. 1103 a 1143.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-08-20

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo