

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21688

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-016766

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 25 de febrero de 2004, con el número 04-016766-00000-0000, por la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Bidachem S.P.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIMORFO DE FLIBANSERINA Y PROCEDIMIENTO INDUSTRIAL PARA SU PREPARACIÓN", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP02/08466 del 30 de julio de 2002.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en concordancia con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto, sin que se hubiesen presentado oposiciones por parte de terceros

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 17065, notificado el 28 de octubre de 2011, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a la carencia de novedad y nivel inventivo, de acuerdo a las exigencias de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 mencionada.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito N° 04-016766-00013-0000, radicado el 22 de febrero de 2012, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentó aclaraciones en relación con las observaciones de carácter técnico efectuadas en el examen de fondo, las cuales no superan las objeciones que sobre la patentabilidad realizó la Oficina.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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 7, contenidas en los folios 202 y 203, carecen de novedad y nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21688

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-016766

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la invención se refiere a un polimorfo de flibanserina, un procedimiento de síntesis del compuesto y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de agosto de 2001, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud EP 01118593.1

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0526434	"Derivados de benzimidazolona como antagonistas 5-HT1A y 5-HT2"	03.02.93
D2		"Remington Farmacia"	1995

El documento D1 (folios 133-142) enseña la flibanserina (compuesto 3, página 17), el cual se cristaliza en isopropanol y revela una forma cristalina con un punto de fusión entre 230-231°C. Igualmente revela su procedimiento de síntesis (página 16).

La anterioridad D2 (folios 204-212) enseña que el polimorfismo es la capacidad de cualquier compuesto para cristalizar en más de una especie cristalina, asimismo dice que la solubilidad, el punto de fusión, densidad y estabilidad varían según la forma polimórfica, finalmente afirma que es tarea inicial del preformulador determinar si el compuesto existe en más de una forma cristalina y una vez establecida dicha propiedad se cuenta con técnicas como el DRX para establecer condiciones para producir dichas formas y garantizar una materia prima aceptable (páginas 2226-2231).

6.3. Novedad

Según lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión 486 *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*.

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende *"todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21688

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-016766

En el presente caso, el procedimiento de síntesis reclamado en la solicitud no es nuevo, teniendo en cuenta que la reivindicación 3 está referida a *“Un procedimiento para la preparación industrial de flibanserina caracterizado porque en una primera etapa de reacción, una benzoimidazolona 2 en la que R representa un grupo protector de aminas, se hace reaccionar con una piperazina 3 en la X es un grupo saliente, en un disolvente seleccionado de alcoholes, mezclas de agua con alcoholes, disolventes apróticos polares y mezclas de los mismos con agua, en presencia de una base y, en una segunda etapa de reacción , el grupo R protector amino es separado, tal como a continuación se sustenta:*

En el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención y aquellas reveladas en el estado de la técnica, es decir, D1:

Característica esencial	D1 (ejemplo 1) compuesto 3
Procedimiento de síntesis	Procedimiento de síntesis
Benzoimidazol-2-ona	Benzimidazol-2-ona
arilpiperazina	arilpiperazina
Disolventes	Etanol
Base	Carbonato de sodio
Retirar grupo protector	Retirar grupo protector con NaOH

Se dice en la anterioridad D1 (página 16, líneas 37-38) que siguiendo el procedimiento descrito y usando los derivados de benzimidazol-2-ona y arilpiperazina apropiados se puede preparar el compuesto 3 (flibanserina): 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona, por lo tanto la bezimidazol-2 ona para preparar la flibanserina es 1(protegido)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona y la arilpiperazina adecuada es 3-trifluorometil-fenilpiperazina-4-protegida en presencia de una base y un solvente como el alcohol. Por lo tanto D1 ya revela de manera directa la benzoimidazolona 2, la piperazina 3, el disolvente, la base y la separación del grupo protector por NaOH, afectando la novedad del procedimiento reivindicado.

En consecuencia, la materia reclamada en la presente solicitud carece de novedad y, por ende, no cumple lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486.

Respecto al argumento donde el solicitante afirma que el procedimiento de síntesis reivindicado sí es nuevo ya que no se revelan todos sus elementos esenciales, vale la pena aclarar que D1 sí enseña todos los elementos esenciales de la materia reclamada en el ejemplo 1, compuesto 3 (flibanserina), el cual se fabrica de acuerdo al procedimiento del compuesto 1 utilizando los derivados apropiados de benzimidazol-2-ona y arilpiperazina (página 16, líneas 37-38). Entonces, para obtener el compuesto 3: 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona, la bezimidazol-2 ona para preparar la flibanserina es 1(protegido)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona y la arilpiperazina adecuada es 3-trifluorometil-fenilpiperazina-4-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21688

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-016766

protegida en presencia de una base y un solvente como el alcohol. Por lo tanto, se reitera que la anterioridad D1 ya revela de manera directa la benzoimidazolona 2, la piperazina 3, el disolvente, la base y la separación del grupo protector por NaOH, afectando la novedad del procedimiento reivindicado.

6.4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma 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"*.

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende *"todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

En el presente caso, la reivindicación 1 de la solicitud resulta obvia y se deriva de manera evidente a partir de la información enseñada por el estado del arte, tal como a continuación se sustenta:

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

Al respecto la Dra. Sofia Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21688

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-016766

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfos, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporción es una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de un compuesto conocido.

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

- Determinación del estado de la técnica más cercano

El documento del estado de la técnica más cercano es D1, puesto que revela una forma polimórfica de flibanserina y su actividad como antagonista de los receptores 5HT1A y 5HT2.

Ahora bien, en el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención definida en la reivindicación 1 y aquellas reveladas en el estado de la técnica:

Característica esencial	D1	D2
Flibanserina	Flibanserina	---
Polimorfo	Polimorfo	Polimorfismo
DRX	---	Técnica de DRX para identificar polimorfos
Mejora en la estabilidad	---	Cambio estabilidad según forma polimórfica
Antagonista 5HT1A y 5HT2	Antagonista 5HT1A y 5HT2	---

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

La diferencia con D1 radica en que no se revela la forma polimórfica específica que se reivindica.

- Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21688

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-016766

invención con respecto al estado de la técnica más cercano

El efecto técnico que aporta dicha diferencia es una estabilidad mejorada del polimorfo reivindicado.

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

El problema técnico objetivo de la presente solicitud es la provisión de una forma sólida alternativa de flibanserina con una estabilidad mejorada.

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

Dicho problema ya lo solucionaba D2, que dice que dos polimorfos de una misma sustancia presentan diferencias en la estabilidad. De manera específica, dicho documento enseña que cuando se ha determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. El disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal que debe ser monitoreada mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc., que aseguren uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado, como lo enseña D2 (Fls. 222 a 224, pág. 1913, 1915, 1916, pág. 2229)

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

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo de la presente solicitud, el cual es proporcionar la forma A de flibanserina que es más estable, su solución es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que un técnico medio en preformulación farmacéutica estaría en capacidad de tomar el polimorfo de D1 y mediante sus conocimientos usuales en polimorfismo, expresados en D2, buscar más formas polimórficas de flibanserina con la expectativa de que fueran más estables dentro de formulaciones farmacéuticas.

En cuanto al argumento del solicitante que afirma que el polimorfo de la flibanserina base presenta propiedades superiores respecto a lo revelado en D1, se le recuerda al solicitante que D2 enseña de manera clara y directa que dos polimorfos de una misma sustancia son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos y que la solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades ópticas y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica (página 2226), es decir, si bien el solicitante reporta que el polimorfo reivindicado no es higroscópico y presenta una solubilidad similar al clorhidrato del estado de la técnica, dichos resultados eran de esperarse a la luz de las enseñanzas de D2 anteriormente mencionadas y no son resultados sorprendentes o mejorados teniendo en cuenta el estado de la técnica.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21688

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-016766

Por lo tanto, en ausencia de un efecto inesperado mostrado por los compuestos reivindicados en relación con los compuestos del arte anterior, la solución al problema técnico es obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 1 y 2 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

De igual forma, las composiciones de la reivindicación 7 son obvias y se derivan de manera evidente del estado de la técnica, como a continuación se sustenta:

Comparación de las características técnicas esenciales (reivindicación 7)

Característica esencial	D1
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica
Polimorfo A de flibanserina	Polimorfo flibanserina
auxiliares	auxiliares

La diferencia con las composiciones reivindicadas radica en que no se menciona el polimorfo A de flibanserina y el efecto técnico que aporta dicha diferencia no se puede determinar, ya que no se revelan datos que comprueben una mayor estabilidad de las composiciones reivindicadas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo es la provisión de composiciones alternativas de flibanserina.

Dicho problema ya fue resuelto por D1, el cual provee composiciones de flibanserina activas en desórdenes del sistema nervioso central.

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo, un técnico medio estaría en capacidad de solucionarlo al tomar las composiciones de D1 e incorporar el polimorfo A de flibanserina con la expectativa de que fueran activas en desórdenes del SNC.

En consecuencia, la materia reclamada en la reivindicación 7 de la presente solicitud carece de nivel inventivo y, por ende, no cumple lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

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 "POLIMORFO DE FLIBANSERINA Y PROCEDIMIENTO INDUSTRIAL PARA SU PREPARACIÓN".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21688

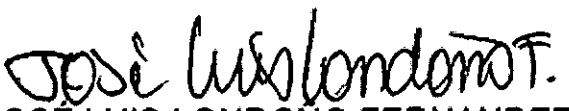
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-016766

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad Bidachem S.P.A., o a quien haga sus veces, 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 16 Abr 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNANDEZ

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 No. 72 – 35
Bogotá D.C

Elaboró: Andres Gil Helffritz ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓