



No. 04-120567- -00010-0000

Fecha: 2009-07-09 17:19:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

As. 95.687

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04-120567 - Solicitud de patente de invención a
favor de ASTRAZENECA AB.

Respuesta a oficio No. 2281 de 27 de febrero de 2009

MARTÍN EDUARDO TORRES CARDOZO, portador de la tarjeta profesional No. 54.693 del C.S.J., obrando como apoderado sustituto de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de sustitución de poder anexo, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No.304 notificado por fijación en lista de fecha 27 de febrero de 2009, cuyo término de respuesta fue prorrogado mediante memorial radicado el 29 de mayo de 2009.

En primera instancia, estamos presentando un nuevo capítulo reivindicatorio de 1 reivindicación que reclama específicamente una sal de de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph(3-Cl)(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ en su forma cristalina según su fórmula estructural. Con esta modificación entendemos como subsanadas las inquietudes planteadas por el Señor Examinador en cuanto a la claridad y el sustento de la materia reclamada.

Reiteramos que nos reservamos el derecho de presentar solicitudes divisionales en razón al nuevo capítulo reivindicatorio y la importante restricción de materia que hemos realizado.

273 273

2

En cuanto a la objeción de nivel inventivo realizada por el Señor Examinador es preciso indicar lo siguiente:

1. Insistimos en que la sal de ácido bencenosulfónico que se reclama provee de un material cristalino con propiedades que permiten la manufactura de formas de dosis sólidas, lo que no solo se constituye como una ventaja sino que representa una solución eficiente a un problema técnico persistente en el estado de la técnica.
2. Asimismo, en el estado de la técnica es claro que para la sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ la (calorimetría de escaneo) diferencial muestra la ausencia de un punto de fusión. Esto se espera de una sustancia amorfa, pero esta misma técnica muestra una transición a vidrio a aproximadamente 46°C.
3. Adicionalmente, la sal de ácido bencenosulfónico provee un material cristalino con propiedades que son mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento oral. Por ejemplo en procesos que involucran etapas de compresión como sucede en la fabricación de tabletas.
4. Los científicos de mi poderdante también han notado que la sal de ácido bencenosulfónico de este compuesto presenta una higroscopicidad más baja en relación a su base amorfa. A 80% de humedad relativa la base presenta una higroscopicidad de 5%, mientras que la sal cristalina de ácido bencenosulfónico ostenta una de menos de 1% en iguales condiciones.
5. Con toda seguridad técnica creemos que las propiedades físicas de la sal de de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ son suficientes para demostrar el aporte de la invención y por lo tanto su nivel inventivo.

Calorimetría
Diferencial de
Barrido

Todas estas ventajas se encuentran claramente sustentadas en la descripción, siendo totalmente transparentes para un técnico versado en la materia.

De la única manera en que la invención en su formato de reclamación actual es obviamente derivada del estado de la técnica es realizando un análisis retrospectivo de la misma, análisis no válido en nuestro entender. Adicionalmente, la invención podría parecer evidente en observancia de sus características por separado, lo que tampoco es legítimo en nuestro entender. De cualquier manera la aproximación a la invención debe hacerse como un todo y de ahí sería claro que el diseño diferencial logrado es inventivo, máxime al asociarlo con las ventajas técnicas citadas y demostrada en la descripción de la presente solicitud de patente.

Como ya lo hemos argumentado anteriormente, la invención no se encuentra indicada en ninguno de los documentos citados ni solos ni en combinación.

Insistimos firmemente en que un técnico versado en la materia de ninguna manera se hubiese visto motivado, a partir del arte previo citado y conocido en el momento de la invención, a preparar la sal de adición cristalina de la nueva reivindicación 1.

Así que la nueva reivindicación 1 es inventiva y se encuentra totalmente sustentada en la descripción.

Asimismo queremos reiterar que el diseño diferencial mismo de los compuestos se presenta como ventajoso sobre el arte previo y corresponde con un aporte de los inventores de la presente solicitud, sustentado en características fisicoquímicas superiores ya demostradas. La simplicidad y aprovechamiento de características naturales antes de restar inventiva la demuestra.

Con todo respeto, disentimos de la posición del Señor Examinador, ya que la demostración de la superioridad se basa en las propiedades divulgadas en la descripción, que en este caso corresponden con las mencionadas durante todo este proceso. Así que el solicitante no está obligado a presentar datos

275-275

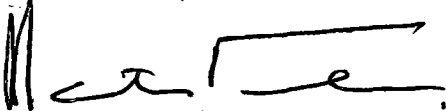
4
específicos de solubilidad y otros como los mencionados en el estudio, aún estos sean totalmente conocidos y válidos en la técnica. Las pruebas y datos que hemos allegado sobre la superioridad fisicoquímica del compuesto reivindicado son contundentes por sí solas, más al tener en cuenta que es en estas propiedades que basamos la inventiva de la solicitud.

De esta manera, se hace evidente una vez más que la presente invención es inventiva a luz de las citadas referencias.

Finalmente, ponemos de presente que hemos hecho todos los esfuerzos y cumplido a cabalidad con las exigencias realizadas por el Señor Examinador así que respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, con base en la reivindicación anexa y los argumentos presentados, ya como hemos demostrado cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486 y por lo tanto es merecedora del privilegio solicitado.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



MARTÍN EDUARDO TORRES CARDOZO

T.P. No. 54.693 del C.SJ.

C.C. 79.240.118 de Bogotá

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, D.C., julio 2009

MXBG

Anexos

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

As.:95.687

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.: Expediente No. 04 120.567

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de Apoderado General de

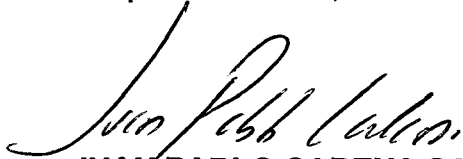
ASTRAZENECA AB

manifiesto por el presente que SUSTITUYO el Poder conferido en el abogado MARTIN EDUARDO TORRES CARDOZO, también mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de su firma, para que actúe ante esa División en las diligencias que se adelantan dentro del expediente de la referencia.

El apoderado sustituto queda ampliamente facultado para intervenir ante esa División; presentar solicitudes, modificaciones, y afectaciones; presentar oposiciones; presentar objeciones; presentar demandas de cancelación; interponer y presentar recursos; pagar; notificarse; desistir; conciliar y transigir; renunciar; sustituir y reasumir este Poder; y en general adelantar todas las actuaciones requeridas para la defensa y efectividad de los intereses de mi representada.

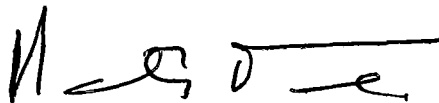
Ruego se le reconozca personería en los términos de esta sustitución.

Respetuosamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
T.P. No. 57.492 del C. S. J.

Acepto,



MARTIN EDUARDO TORRES CARDOZO
C.C. No. 79.240.118 de Bogotá
T.P. No. 54.693 del C.S.J.

**DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA**

El anterior escrito dirigido a: _____

Fue presentado personalmente ante el suscrito

Notario Cuarenta y Seis de Bogotá por:

Juan Pablo Cadena Sarmiento

quien se identificó con la C. C. 80 410

337 de Usaquén y T. P. 57 492

CS y además declaró que el contenido

del anterior documento es cierto y que la firma

que lo autoriza fue puesta por él, en constancia

de firma en diligencia.

11 MAYO 2005



278
278

Calidad Biofarmacéutica. Estudios *in vitro* e *in vivo*.

Aquiles ARANCIBIA

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas.
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.
Casilla 233, Santiago, Chile.

RESUMEN. La optimización de los preparados farmacéuticos para su administración al organismo constituye uno de los objetivos fundamentales de la biofarmacia. El diseño de un preparado farmacéutico es un problema de gran complejidad, siendo necesario considerar numerosos factores para lo cual se requiere un adecuado análisis de las propiedades físicas y fisicoquímicas de los principios activos y de los excipientes, como asimismo del empleo de métodos *in vivo* que den cuenta de la biodisponibilidad. Las experiencias que configuran estos estudios deben considerarse dentro de un sistema integral que tiende a garantizar la calidad del medicamento.

SUMMARY. "Biopharmaceutical Quality. *In vitro* and *in vivo* Studies". The optimization of pharmaceutical dosage forms to be administered to the body is one of the main objectives of biopharmaceutics. The design of pharmaceutical formulations is a problem with a high degree of complexity, being necessary to take into account a number of factors, for which it is required a proper analysis of the physical and physicochemical properties of both the active principles and the excipients, as well as the use of *in vivo* methods to assess the bioavailability of the products. The experiments necessary to accomplish these studies must be considered inside an integral and general system of quality assurance of the drug products.

Generalmente se utiliza la curva dosis-respuesta para expresar la cuantía de los efectos de los medicamentos en el organismo¹. Esta ha sido la manera clásica de considerar el problema de la relación que existe entre la cantidad de medicamento administrado y la respuesta que se obtiene en el organismo (Figura 1).

Sin embargo, en los últimos años hemos aprendido que los efectos que producen los medicamentos en el cuerpo no son sólo el resultado de las propiedades intrínsecas de éstos, sino que la forma farmacéutica en que se administran tiene fundamental importancia en las acciones que ellos producen.

PALABRAS CLAVE: Biofarmacia; Desarrollo de Formulaciones Farmacéuticas; Calidad Biofarmacéutica; Biodisponibilidad.

KEY WORDS: Biopharmaceutics; Dosage Form Development; Biopharmaceutical Quality; Bioavailability

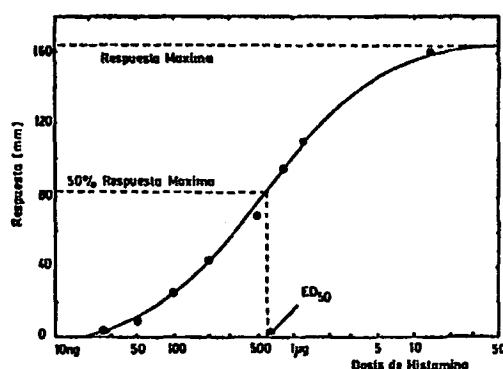


Figura 1. Curva típica de dosis (logarítmica) vs. respuesta de histamina actuando sobre ileon de cobayo. (Adaptado ¹).

La Figura 2 es un esquema, desarrollado por el Dr. Barr hace algunos años, que describe los principales eventos que ocurren en diferentes partes del organismo en su trayectoria desde el punto en que el fármaco se administra hasta llegar al sitio de acción ². Este esquema es la base de la biofarmacia, que estudia la influencia de las características físicas y físico-químicas de los medicamentos y de las formas farmacéuticas en que se administran, en los efectos biológicos que éstos producen.

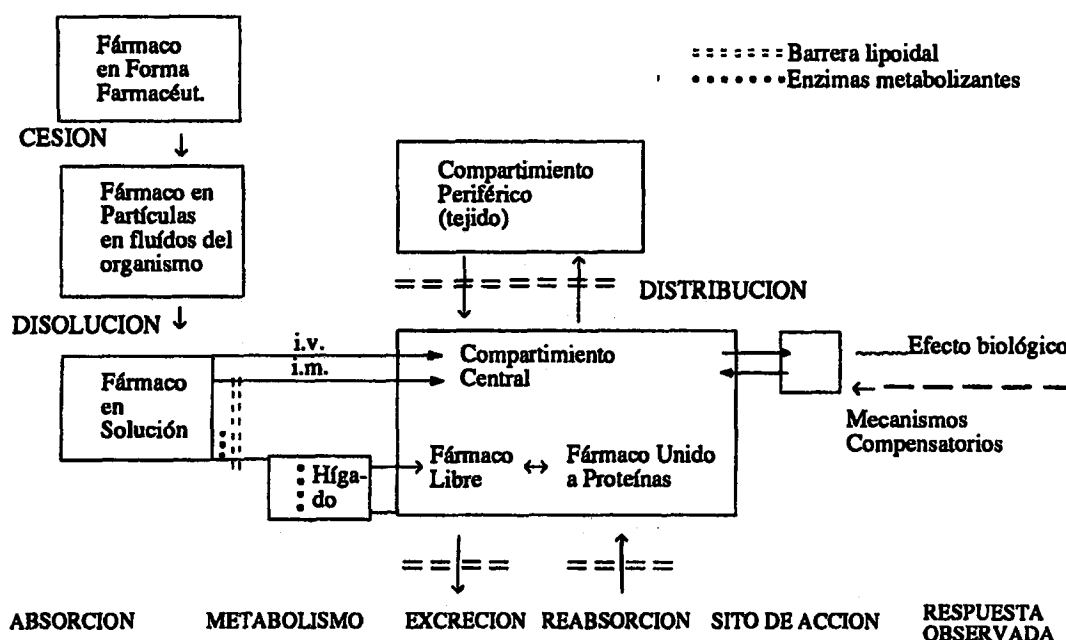


Figura 2. Esquemización del destino de los medicamentos administrados al organismo. (Adaptado ²).

Cuando se habla de calidad de los medicamentos, en general debe entenderse como un sistema integral de control de calidad, que se puede definir como "un conjunto de esfuerzos efectivos de los diferentes grupos de una organización para la integración del desarrollo, mantenimiento y superación de calidad de un producto, con el fin de hacer posible, fabricaciones y servicios, a satisfacción completa del consumidor y al nivel más económico" ³. A diferencia de los conceptos antiguos de control de calidad del producto terminado, en la actualidad la concepción es la de un sistema integral de calidad del medicamento.

La Figura 3 esquematiza cómo se relacionan las diferentes etapas que constituyen lo que se denomina la espiral de la calidad de un producto. Puede advertirse que

280
285

existe una retroalimentación continua que orienta el sentido de la investigación y el desarrollo. Se trata en realidad de un verdadero circuito de calidad que debe estar presente en todas las etapas del producto. Debe haber una "calidad de objetivo", una "calidad del programa que se desarrolla para cumplir ese objetivo", una "calidad de diseño", una "calidad en la fabricación", una calidad en la distribución", una "calidad de servicio", de los "problemas relacionados con los servicios después de la venta", y la retroalimentación" que cierra el circuito. Esta es la concepción moderna del control de la calidad ³.

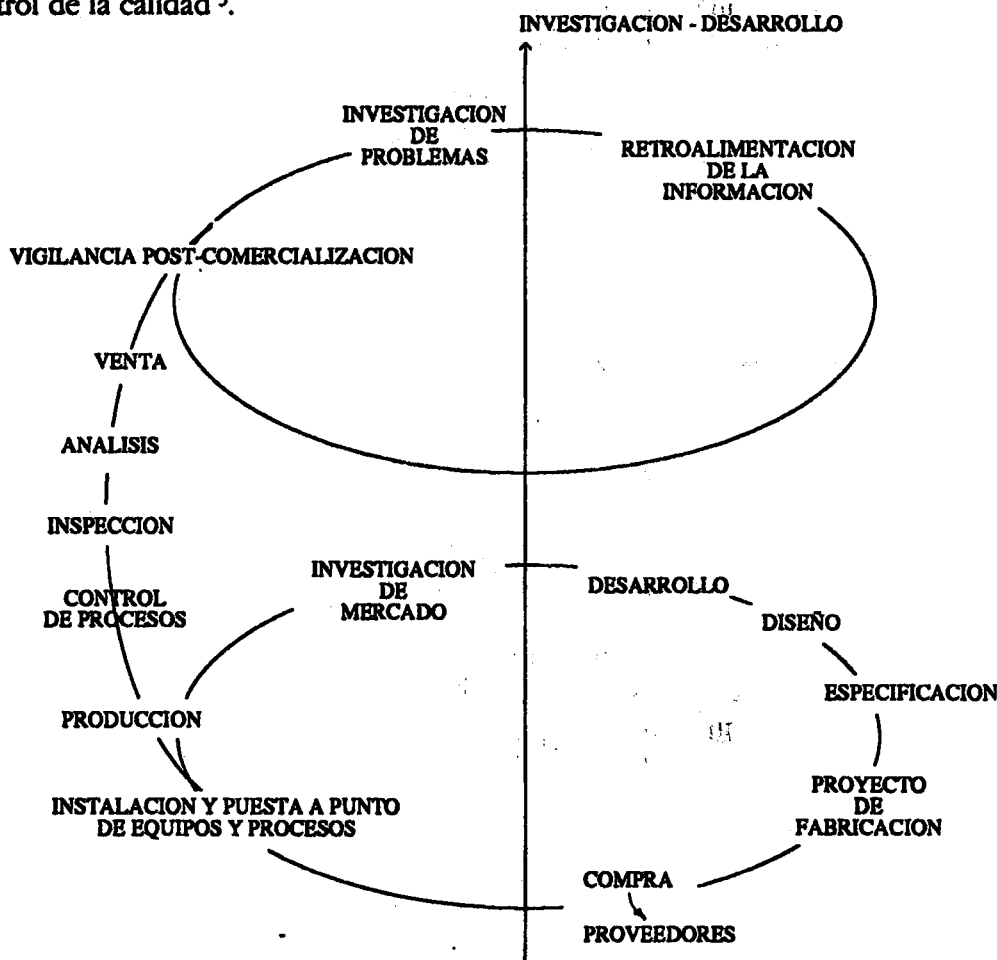


Figura 3. Espiral de desarrollo de la calidad de un producto farmacéutico ³.

Cuando se habla de calidad de los productos farmacéuticos nos referimos a conceptos bastante bien definidos.

¿Qué es lo que el consumidor espera de la calidad de un producto en general?

Funcionalidad, es decir que el producto sirva para lo que él lo adquiere, que sea durable, que tenga seguridad, y que sea aceptable, es decir, que sea una cosa que le agrada tener, y, evidentemente le preocupa el costo que es siempre un aspecto interesante de considerar.

Cuando hablamos de medicamentos, podríamos decir que la *funcionalidad* corresponde a la *biodisponibilidad* del producto, la *durabilidad* tiene su contraparte en la *estabilidad*, la *seguridad* corresponde a la *toxicidad* y la *aceptabilidad* se refiere a ese concepto que denominamos *elegancia farmacéutica* que, como también sabemos, tiene tanta importancia en el cumplimiento de los tratamientos por parte del paciente.

La Tabla 1 resume algunas características de los productos farmacéuticos que son peculiares y los hacen diferentes de otros items de consumo.

-
1. El producto farmacéutico, es claramente diferente a otros productos de consumo, tanto por su objetivo como por su destino.
 2. El consumidor prácticamente no tiene posibilidad de elección.
 3. El comprador carece de los conocimientos técnicos para evaluar la calidad del producto.
 4. La calidad del producto incide dramáticamente en el bienestar del consumidor.
 5. Razones económicas tanto a nivel personal, industrial y nacional.
-

Tabla 1. Particularidades de la calidad de medicamentos.

En la industria farmacéutica generalmente se distingue la llamada *calidad de diseño*, que se refiere a todas las operaciones que tienden a la creación y al desarrollo de un preparado con las características y propiedades que se desean, y la *calidad de conformación* que vela por el cumplimiento real de esas características en el producto.

En la etapa de calidad de diseño es necesario fijar los objetivos, evaluar los parámetros farmacocinéticos necesarios para cumplir esos objetivos, determinar las características físico-químicas del principio activo, elaborar formulaciones experimentales utilizando la información disponible, seleccionar la formulación más promisoría y, posteriormente, validar los procesos tecnológicos.

DISEÑO DE UN PRODUCTO FARMACEUTICO

El diseño de un preparado farmacéutico es un problema de gran complejidad. Es necesario tomar en cuenta innumerables factores. A continuación, a través de la consideración del desarrollo de una forma farmacéutica para uso oral, se analizan algunos de los problemas que se presentan con mayor frecuencia. La Figura 4 esquematiza los procesos que ocurren en el organismo después de la administración de una forma farmacéutica. Si el punto de partida es una tableta que se desintegra en el tubo digestivo, el medicamento tiene que disgregarse en partículas más finas, posteriormente disolverse, atravesar luego las barreras del tracto gastrointestinal e ingresar en la sangre, desde donde se elimina por metabolización o excreción.

Cuando se diseña una formulación de administración oral, es necesario definir una serie de aspectos: el estado sólido del fármaco, su forma cristalina, punto de fusión, solubilidad en el tracto gastrointestinal, el coeficiente de partición del medicamento, como asimismo la influencia que pueden tener estas variables en el produc-

282282

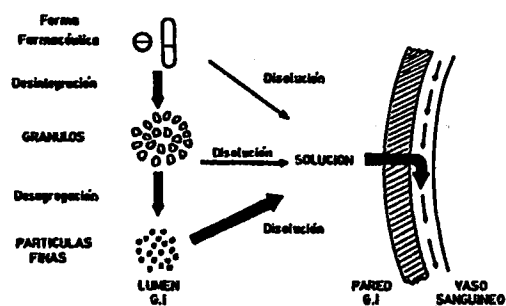


Figura 4. Esquematización de los procesos que ocurren en el organismo luego de la administración de una forma farmacéutica por vía oral.

to final y las limitaciones que ellas pueden imponer en la selección de los excipientes. Algunos ejemplos pueden ilustrar esta búsqueda de las características que es necesario definir para desarrollar una formulación farmacéutica.

Los fármacos al estado sólido pueden presentar diferentes formas cristalinas, fenómeno que se denomina polimorfismo. Cuando se estudia el diseño de una formulación, es necesario saber si existen diferentes formas cristalinas

del principio activo para seleccionar la más apropiada. El polimorfismo puede generar una serie de problemas en una formulación, como por ejemplo, el crecimiento de cristales y pérdida de estabilidad física de una suspensión, variaciones de la biodisponibilidad, modificaciones del estado cristalino por procesos tecnológicos y problemas de estabilidad química.

Un problema fundamental cuando se administran fármacos al estado sólido es el de la velocidad de disolución del principio activo. La ecuación de Noyes y Whitney se ha empleado tradicionalmente para considerar este fenómeno:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C_t) \quad (1)$$

en la que dc/dt es la velocidad de disolución, D el coeficiente de difusión, h el grosor de la capa de difusión en la interfase sólido-líquido, A el área de la partícula, C_s la concentración de saturación del sólido en el medio de disolución y C_t la concentración de la solución a un tiempo t .

Se puede incrementar la velocidad de disolución de los principios activos mediante el aumento del área expuesta al medio de disolución: la molienda es una forma de hacerlo, la deposición por solventes es otra. El aumento de la solubilidad puede lograrse por métodos químicos a través de la formación de sales o complejos, o por procedimientos físicos que actualmente son utilizados por la industria farmacéutica tales como el empleo de mezclas eutécticas, soluciones sólidas, la formación de coprecipitados y, más recientemente, el uso de las ciclodextrinas.

En la literatura farmacéutica existen muchos ejemplos en los que se muestra la influencia de estos factores en la velocidad de disolución y biodisponibilidad de un gran número de medicamentos.

Otro problema importante es la estabilidad del principio activo en el tubo digestivo. Hay que estudiar el comportamiento *in vitro* del producto a distintas condiciones de pH, como asimismo el efecto que pueden ejercer los componentes normales del tubo digestivo. Es importante estudiar si existe influencia de las enzimas, como también los mecanismos de degradación del principio activo y los eventuales procedimientos de protección que pueden aplicarse.

Un ejemplo clásico es el de la estabilidad en el tubo digestivo de la eritromicina. A pH relativamente constante, el propionato de eritromicina laurilsulfato es capaz de soportar la acción del jugo gástrico durante un tiempo prolongado sin perder prác-

283
283

ticamente su actividad (Tabla 2). Es decir, modificaciones menores de la molécula química, como es la producción de ésteres, pueden hacer variar la estabilidad del producto en el tubo digestivo ⁴.

	Estabilidad en medio gástrico		
	pH	Tiempo de exposición (minutos)	% de Actividad
Eritromicina	1,28	5	3,5
Estearato de Eritromicina	1,28	5	2,0
Propionato de Eritromicina	1,10	5	5,4
Propionato de Eritromicina Laurilsulfato	1,10	40	97,3

Tabla 2. Estabilidad de eritromicina en el líquido gastrointestinal 3.

El coeficiente de partición también es una característica importante, especialmente cuando los medicamentos se absorben por simple difusión. En un estudio de diseño de formulación se suele determinar la hidrofobicidad/hidrofilicidad en relación con la partición del principio activo en solventes lipofílico y acuoso. También es importante el efecto del pH en las características de partición; es sabido que de acuerdo con la hipótesis de partición por pH, desarrollada por el Dr. Brodie hace unos 30 años, el pH tiene una influencia importante en el coeficiente de partición de los medicamentos, especialmente los que son ácidos y bases débiles.

Los estudios de disolución *in vitro* constituyen una de las herramientas fundamentales para la evaluación de las propiedades biofarmacéuticas de las formulaciones desarrolladas. La Farmacopea Norteamericana ha oficializado las pruebas de disolución, estableciendo los métodos del canastillo (Método I) y de la paleta (Método II).

Cuando se estudia la disolución de las formas farmacéuticas en la etapa de diseño hay que establecer el método que se empleará en el control de calidad del producto; seleccionar la velocidad de giro del equipo, el volumen del medio, la composición del mismo, los intervalos de muestreo, el método de análisis para valorar el principio activo que se va liberando y resolver las dificultades analíticas que se puedan presentar. Un caso especial lo constituyen las formas farmacéuticas de liberación prolongada.

Un problema que se presenta con frecuencia, cuando se trata de establecer un método de control de la disolución de una forma farmacéutica sólida, es el de la baja solubilidad en agua de muchos principios activos. En estos casos, si se emplea agua el proceso de disolución se frena porque la solución se satura rápidamente, a menos que se use un volumen muy grande de líquido o se emplee un procedimiento de continua dilución o de condición "sink", como se denomina. Los métodos que se emplean en la práctica utilizan lo que se llama una condición "pseudo sink", en el que la concentración del principio activo durante el desarrollo de la prueba no sobrepasa el 20% de la concentración de saturación. Para lograr esta condición "pseudo sink" se realizan modificaciones en el solvente mediante cambios del pH, el empleo de aditivos como tensioactivos utilizando diferentes mezclas de solventes.

284
284

En los estudios de diseño de formulaciones y en el control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas se emplea el equipo descrito en la Farmacopea Norteamericana para los estudios de disolución. Este es el procedimiento clásico y es apropiado para comprimidos, grageas y cápsulas. En los últimos años se ha venido utilizando también con frecuencia el equipo de disolución denominado de "flujo a través de la forma farmacéutica" (flow-through equipment). Este equipo consta de una cámara en la que se coloca la forma farmacéutica y a través de la cual se hace circular el líquido de disolución. Empleando cámaras diferentes el equipo puede emplearse para estudios de disolución de supositorios, cápsulas blandas, polvos y suspensiones, cápsulas duras, comprimidos y grageas ⁵.

La Farmacopea Norteamericana expresa la disolución mediante el valor Q, que expresa el porcentaje disuelto a un determinado tiempo.

Se pueden utilizar otros procedimientos, como por ejemplo, el concepto de eficiencia de disolución, que corresponde a la razón entre el área bajo la curva de disolución en el tiempo y el área total de rectángulo, como puede apreciarse en la figura 5. Una forma más rigurosa de expresar la disolución es mediante la constante de velocidad de disolución que se obtiene en estudios cinéticos.

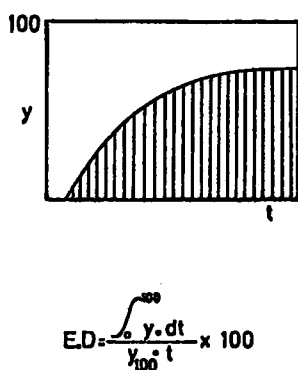


Figura 5. Eficiencia de disolución.

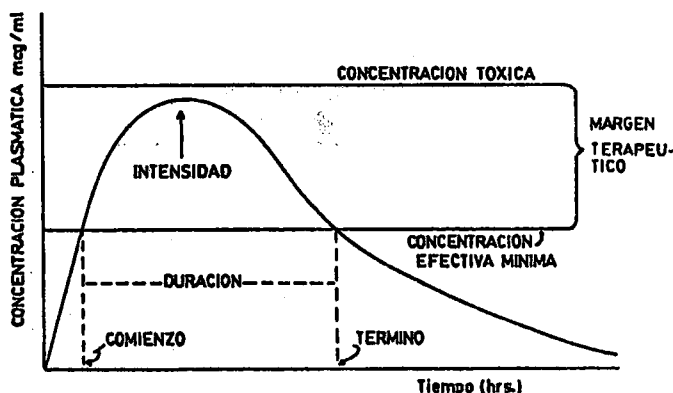


Figura 6. Concentración plasmática en el tiempo luego de la administración de un fármaco por vía extravascular.

ESTUDIOS IN VIVO

En la literatura se pueden encontrar datos de velocidades de absorción, y de vida media de absorción en perros, que correlacionan bien con datos obtenidos en humanos. Sin embargo, muchas veces esta correlación no es buena. Durante mucho tiempo se ha tratado de buscar modelos animales que sustituyan al hombre como objeto de experimentación última ^{5,6}. Los logros todavía no han sido satisfactorios. Se está trabajando mucho este campo tratando de sustituir los estudios de biodisponibilidad en humanos -que son muy costosos y a veces restrictivos- por estudios en animales. En la actualidad los estudios de biodisponibilidad se realizan en humanos.

Estudios de Biodisponibilidad

La Figura 6 muestra una curva de concentración plasmática versus tiempo que se obtiene cuando se administra un producto por vía extravascular. En esta curva se define un margen terapéutico: es decir, cuando la concentración plasmática se en-

285
/ 28

cuentra dentro de este margen existe en el sitio de acción una cantidad suficiente de medicamento para producir el efecto terapéutico. En la curva se señala el comienzo, el término, la duración, y la intensidad del efecto farmacológico. En los estudios de biodisponibilidad se trata de determinar algunos parámetros farmacocinéticos, en el convencimiento de que éstos se correlacionan bien con los efectos terapéuticos de los medicamentos en el organismo.

Hay tres parámetros importantes en los estudios de biodisponibilidad: la *concentración pico* ($C_{máx}$), el *tiempo para alcanzar la concentración pico* (t_{pico}) y el *área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo* (ABC). Estos permiten apreciar los dos factores importantes de la biodisponibilidad: la cantidad de fármaco disponible, que está relacionada con el ABC y la velocidad a la cual se hace biodisponible que está ligada a t_{pico} y $C_{máx}$.

La biodisponibilidad se determina siempre en forma comparativa. Si la comparación se efectúa con una inyección intravenosa -en la que por definición el medicamento se encuentra cien por ciento disponible-, se obtiene la *biodisponibilidad absoluta*. En cambio cuando se compara con otra forma de administración extravascular, se obtiene la *biodisponibilidad relativa* ^{7,8}.

Es interesante enfatizar algunos aspectos importantes en los estudios de biodisponibilidad, que muchas veces no se toman suficientemente en cuenta. Estos estudios se desarrollan fundamentalmente por dos procedimientos: el de las áreas correspondientes y el de las excreciones urinarias correspondientes. En ambos casos se determina la fracción F de la dosis administrada que llega a la circulación sistemática. Las ecuaciones 2 y 3 son expresiones farmacocinéticas que definen F y la biodisponibilidad de una formulación o preparado problema (F_p) en relación con otro de referencia (F_r), respectivamente. El término Cl es el "clearance" o depuración del medicamento desde el organismo y que corresponde a un parámetro que expresa la eliminación del fármaco a través de todos los órganos que participan en este proceso.

$$ABC = \frac{F \text{ Dosis}}{Cl} \quad (2)$$

$$\frac{F_p}{F_r} = \frac{ABC_p}{ABC_r} \cdot \frac{Cl_r}{Cl_p} \cdot \frac{Dosis_r}{Dosis_p} \quad (3)$$

Ahora bien, para que la comparación de las áreas bajo la curva tenga realmente significado, es necesario y condición *sine qua non*, que el clearance del medicamento desde el organismo se mantenga constante cuando se realizan ambas experiencias. Sólo si esta condición se cumple la comparación de las áreas (ABC) será válida. Por esta razón en los estudios de biodisponibilidad es necesario ser muy rigurosos para controlar una serie de factores que permitan tener la máxima seguridad de que el clearance sea efectivamente el mismo en las distintas experiencias.

Otra condición que debe cumplirse rigurosamente se refiere a que el área bajo la curva debe ser directamente proporcional a la dosis que se administra. Este requisito puede no cumplirse cuando el medicamento presenta una cinética "dosis dependiente".

286
286

Cuando se hacen estudios de excreción urinaria las expresiones farmacocinéticas corresponden a las ecuaciones 4 y 5.

$$F = \frac{Cl_R \cdot X_u}{Cl \cdot Dosis} \quad (4)$$

$$F_p = \frac{[X_u]_p}{[X_u]_r} \cdot \frac{(f_u)_p}{(f_u)_r} \quad (5)$$

En estas ecuaciones f_u y X_u corresponden a la fracción de la dosis administrada y a la cantidad total de fármaco, respectivamente, que se excretan en forma inalterada en la orina y Cl_R es el clearance renal que expresa la contribución del riñón a la depuración del medicamento desde el cuerpo.

En este caso la validez del método reside en que la fracción de la dosis que se excreta por la orina permanezca constante en las diferentes situaciones experimentales que involucra el estudio de biodisponibilidad.

Factores que influyen en la biodisponibilidad

Son muchos los factores que pueden afectar la biodisponibilidad de una forma farmacéutica. La descripción y análisis de ellos no es posible en esta presentación. La Tabla 3 contiene un resumen de aquellos más relevantes.

-
- Tipo de forma farmacéutica
 - Sólida (comprimido, cápsula, gragea, etc.)
 - Líquida (solución, emulsión, suspensión)
 - Tamaño de las partículas (área superficial específica)
 - Forma geométrica
 - Tipo y cantidad de excipientes
 - Tiempo de desintegración
 - Velocidad de disolución
 - Variables del proceso de manufactura
 - Equipos empleados
 - Condiciones ambientales durante la manufactura
 - Condiciones y duración del almacenamiento
-

Tabla 3. Características de la forma farmacéutica que pueden afectar la biodisponibilidad de los medicamentos.

La mayor parte de la absorción se produce en el intestino delgado, de manera que la motilidad del tubo gastrointestinal es fundamental; ésta se puede modificar por cirugía, por estados de enfermedad, por infecciones, por la acción de medicamentos y por la interacción con los alimentos y líquidos ⁹.

La Figura 7 muestra la absorción de aspirina en sujetos gastrectomizados con distintos tipos de operaciones. La de tipo Billroth II presenta una absorción completamente distinta de los sujetos normales y también diferente de los que han sufrido la operación del tipo Billroth I y la gastrectomía total. Estos factores tienen que tomarse en cuenta cuando se seleccionan los voluntarios en los cuales se van a hacer los estudios de biodisponibilidad. También constituye información útil comprender el

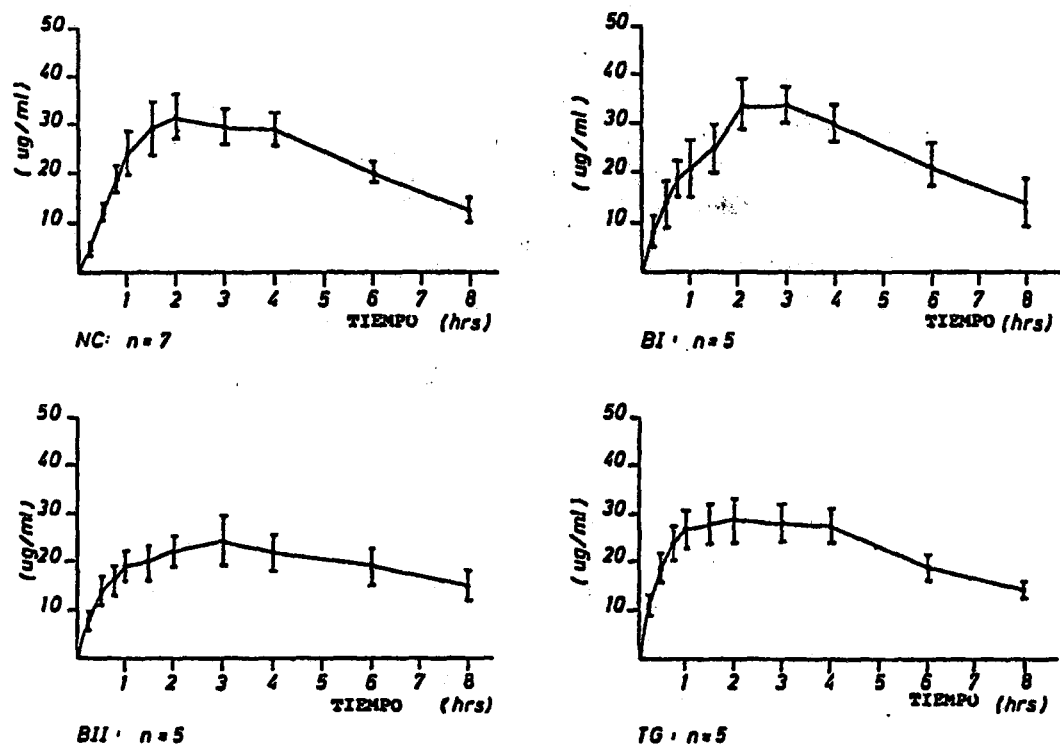
287
289

Figura 7. Concentración plasmática de salicilato (Media $\pm$ ESM) vs. tiempo en pacientes gastrectmizados: Billroth I (BI) Billroth II (BII) y Gastrectomía total (TG) y en sujetos normales (control normal, NC) ⁹.

efecto de los medicamentos en el organismo y las variaciones de ellos que pueden producirse en los sujetos.

La absorción de fármacos es afectada de manera importante por el pH del tubo digestivo. La Tabla 4 muestra el efecto de los alimentos en el pH del tubo gastrointestinal.

a) pH del trazo gastrointestinal en ayunas	
Estómago	1 - 3
- Intestino delgado	6,0 - 7,5
- Intestino grueso	- 6,5
b) Influencia de alimentos en pH del estómago	
- En ayunas	1 - 3
- Comida liviana	3 - 4
- Comida grasa	4 - 6

Tabla 4. Variaciones del pH en el trácto gastrointestinal

Hay una serie de variables clínicas, entre las cuales destacan el estado nutricional del sujeto, el sexo, la edad, los estados de enfermedad y las variaciones diurna y nocturna que pueden alterar el pH. Por otra parte, el tiempo de residencia en el estómago en la mujer es más alto que en el hombre, en los ancianos es más alto que en los jóvenes, y en la posición supina es menor que en la ambulatoria. De la mis-

288
188

ma manera los estados de enfermedad tales como la diabetes, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn y otras afecciones pueden modificar el tránsito intestinal.

El conocimiento generado por las investigaciones biofarmacéuticas y farmacocinéticas es de mucha utilidad en el estudio y diseño de formulaciones farmacéuticas y ha contribuido de manera considerable al mejoramiento de la calidad y al buen uso de los medicamentos.

Agradecimientos: Financiado por Fondecyt, Proyecto 1279-88.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ariens, E.J. (1974) *Clin. Pharmacol. Ther.* **16**: 155-74
2. Barr, W.H. (1965) *Am. J. Pharm.* **32**: 958-81
3. Gaete, G. (1991) Apuntes del Curso Control de Calidad de Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. No editados
4. Stephens, V.C., J.W. Conine y H.W. Murphy (1959) *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* **48**: 620-2
5. Möller, H. (1983) *Pharm. Ind.* **45**: 617-22
6. Skelly, J. (1988) "Development of animal models which may be used to establish bioequivalence for the approval of generic drugs in lieu of human studies". I Simposio Internacional sobre Biodisponibilidad de Medicamentos, Santiago de Chile, octubre de 1988
7. Arancibia, A. (1978) *Rev. Med. Chile* **106**: 788-96
8. Arancibia, A. (1981) *Asóc. Uruguay Farm. Bioq. Ind.* **4**: 10-25
9. Hurtado, C., C. Acevedo, C. Domecq, P. Brundiles, A. Csendes y A. Arancibia (1988) *Med. Sci. Res.* **16**: 1241-3

289 289

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 120567
Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₃₉₆
Concepto Técnico No. 3311

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 59 a 155
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 156 a 158
Folios: 145 a 155 Modificaciones PCT/IPEA/416 y PCT/IPEA/409
Folios: 225 a 226 Memorial de 24/07/2008
Folio: 257 Memorial de 16/01/2009
Folio: 276 Memorial de 29/05/2009
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/SE03/00859
Capítulo II
Fecha Solicitud Internacional: 27/05/2003
Publicación Internacional: WO03/101957
Fecha Publicación Internacional: 11/12/2003
Fecha Inicio Fase Nacional: 31/12/2004
Fecha Solicitud Nacional: 30/11/2004
- 1.4. Prioridad: SE0201661-6 de 31/05/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 222 a 239 Memorial de 24/07/2008
Folios: 253 a 257 Memorial de 16/01/2009
Folios: 270 a 277 Memorial de 29/05/2009

2. Objeto de la invención

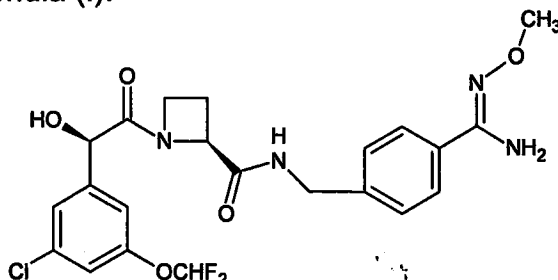
Título de la solicitud:

Se sugiere modificar el título de la siguiente forma:

**Sal de ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-
(S)Aze-Pab(OMe)**

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 12: Se reivindica una sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)\text{-(S)Aze-Pab(OMe)}$ en su forma cristalina de acuerdo con la fórmula (I):



Sustento Descriptivo

La invención hace referencia sales nuevas de compuestos que inhiben la trombina. De acuerdo con los antecedentes de la invención, la formulación de medicamentos requiere que la sustancia activa se encuentre en una forma tal que permita su manipulación y procesamiento de manera conveniente.

En un primer aspecto de la invención se provee una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), de igual forma se provee un compuesto en forma cristalina cuyo grado de cristalinidad se determina usando DRX en polvo, de igual forma se utilizan técnicas como NMR de estado sólido, espectroscopia de Raman y calorimetría diferencial de barrido.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K**^{31/396} de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 31/05/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0214270	"New amidino derivatives and their use as thrombin inhibitors"	21/02/2002
D2	WO0042059	"New amidinobenzylamine derivatives and their use as thrombin inhibitors"	20/07/2000
D3	WO9929664	"New compounds"	17/06/1999

Anterioridades D1 y D2 en los folios 204 a 212, anterioridad D3 en los folios 240 a 243

4. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Por medio de memorial de fecha 09/07/2009 el señor solicitante manifiesta lo siguiente:

- *"la sal de ácido bencenosulfónico que se reclama provee de un material cristalino con propiedades que permiten la manufactura de formas de dosis sólidas, lo que no solo se constituye como una ventaja sino que representa una solución eficiente a un problema técnico persistente en el estado de la técnica"*

Al respecto es preciso señalar que cuando el preformulador busca diseñar una sal de adición de un compuesto, conocido como es el caso de la sustancia $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$, pretende solucionar con ello los problemas farmacotécnicos asociados a la formulación del compuesto, los que se evidencian claramente con la medición de sus propiedades fisicoquímicas. Evidentemente el análisis de la configuración de estado sólido forma parte de estos estudios, sin embargo, la posibilidad de que la sustancia activa forme sales con ácidos orgánicos fue anticipado por el estado de la técnica, por lo que no se puede considerar como ventaja técnica la formación de la sal, cuando esta situación ya había sido prevista por los antecedentes técnicos relacionados.

En el estado de la técnica se encuentra amplia información sobre las técnicas comúnmente utilizadas para resolver los problemas asociados a la obtención de formas farmacéuticas sólidas¹ y en particular aquellos relacionados con el perfil de disolución de los fármacos y la posibilidad de fabricar sólidos para administración oral, por lo que la solución que presenta el señor solicitante no reviste verdadera actividad inventiva, toda vez que tanto el estado del arte como los conocimientos técnicos de personas versadas en ciencias farmacéuticas orientan al preformulador a buscar formas activas solubles como es el caso de la formación de sales de adición con ácido.

- Con relación a las técnicas que permiten la cuantificación de propiedades el señor solicitante señala lo siguiente: *"En el estado de la técnica es claro que para la sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ la calorimetría de escaneo diferencial muestra la ausencia de un punto de fusión. Esto se espera de una sustancia amorfa, pero esta misma técnica muestra una transición a vidrio a aproximadamente 46°C"*.

Como se indicó en la oportunidad jurídica anterior, la técnica de Calorimetría diferencial de barrido – DSC - permite medir propiedades intrínsecas del estado sólido de la materia, como es el caso de las transiciones de los estados sólidos.

¹ Los fármacos en el estado sólido pueden presentar diferentes formas cristalinas, fenómeno que se denomina polimorfismo. Cuando se estudia el diseño de una formulación, es necesario saber si existen diferentes formas cristalinas del principio activo para seleccionar la más apropiada. El polimorfismo puede generar una serie de problemas en una formulación, como por ejemplo, el crecimiento de cristales y pérdida de estabilidad física de una suspensión, variaciones de la biodisponibilidad, modificaciones del estado cristalino por procesos tecnológicos y problemas de estabilidad química.

Un problema fundamental cuando se administran fármacos al estado sólido es la velocidad de disolución del principio activo.

Se puede incrementar la velocidad de disolución de los principios activos mediante el aumento del área expuesta al medio de disolución: la molienda es una forma de hacerlo, la deposición por solventes es otra. El aumento de la solubilidad puede lograrse por métodos químicos a través de la formación de sales o complejos, por procedimientos físicos que actualmente son utilizados por la industria farmacéutica tales como el empleo de mezclas eutécticas, soluciones sólidas, formación de coprecipitados y más recientemente, el uso de ciclodextrinas.

Como las diferentes formas polimórficas tienen puntos de fusión diferentes, con las medidas de DSC es posible distinguirlos mediante la medición de la energía asociada a la transición, por lo que derivar la altura inventiva de la sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ a partir de la medición de propiedades intrínsecas de la materia no resulta apropiado, toda vez que tanto el polimorfismo como la técnica aplicada para su medición no es una característica exclusiva de esta clase de materia, por el contrario es una propiedad intrínseca de la materia que no es susceptible de inducción por el propósito particular del investigador, sino simplemente cuantificable mediante técnicas que permiten su identificación como es el caso de la calorimetría diferencial de barrido.

- Respecto de las propiedades de la sustancia el señor solicitante manifiesta lo siguiente: *"La sal de ácido bencenosulfónico provee un material cristalino con propiedades que son mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento oral. Por ejemplo en procesos que involucran etapas de compresión como sucede en la fabricación de tabletas"*

En la oportunidad jurídica se indicó que las ventajas señaladas por el solicitante con respecto al proceso de compresión para el caso de formas farmacéuticas que involucran el estado cristalino del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ no fueron objeto de divulgación técnica. Si estas propiedades redundan en situaciones ventajosas durante las operaciones unitarias de mezcla y compresión, dichas ventajas no fueron objeto de mención en el capítulo descriptivo de la solicitud.

El aparte descriptivo solo divulga métodos para la obtención de formas cristalinas de la sal de ácido bencenosulfónico de la sustancia activa e identifica su propiedad física mediante la medición con DRX de las intensidades de los haces difractados, sin embargo, no hace referencia a las ventajas que ahora el señor solicitante le atribuye a la estructura cristalina.

- Con respecto a la baja capacidad para absorber agua del medio el señor solicitante señala lo siguiente: *"los científicos de mi poderdante también han notado que la sal de ácido bencenosulfónico de este compuesto presenta una higroscopicidad más baja en relación a su base amorfa. A 80% de humedad relativa la base presenta una higroscopicidad de 5%, mientras que la sal cristalina de ácido bencenosulfónico ostenta una de menos de 1% en iguales condiciones"*.

"Con toda seguridad técnica creemos que las propiedades físicas de la sal de de (sic) ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ son suficientes para demostrar el aporte de la invención y por lo tanto su nivel inventivo".

Como se ha señalado en repetidas oportunidades, el conocimiento de las propiedades del polimorfo en cuanto a su tamaño y estructura cristalina permite diseñar los procesos de fabricación que resulten efectivos para la fabricación de formas medicamentosas que involucren el cristal empleado. Sin embargo, la identificación de las propiedades no involucra actividad inventiva, toda vez que su cuantificación sólo constituye la aplicación de técnicas experimentales ampliamente reconocidas en el ámbito farmacéutico, por lo que pensar que la identificación de la higroscopicidad del material cristalino constituye un verdadero invento es equivocado, toda vez que el investigador no imprime actividad creativa en la identificación de las propiedades y tampoco predetermina las características del producto para que se deriven las propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas. En realidad lo que aquí se evidencia es la aplicación de las operaciones básicas de la etapa de preformulación farmacéutica destinadas a la identificación de las propiedades que observa la sal cristalina de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$.

Esta Superintendencia está de acuerdo con el señor solicitante en que la higroscopicidad es una propiedad de la materia, es decir, un atributo del material que forma parte de su naturaleza química y física en el estado sólido, pero se encuentra en desacuerdo cuando afirma que las propiedades redundan en ventajas generadas por la impresión de la actividad inventiva del investigador, ya que no existe evidencia en la divulgación de que producto de la determinación de unas condiciones de cristalización fue posible la generación de un cristal con determinado hábito cristalino y estructura de celda unitaria predeterminada y definida por los investigadores.

- Con respecto al presunto análisis retrospectivo el señor solicitante argumenta lo siguiente: *"De la única manera en que la invención en su formato de reclamación actual es obviamente derivada del estado de la técnica es realizando un análisis retrospectivo de la misma, análisis no válido en nuestro entender. Adicionalmente, la invención podría parecer evidente en observancia de sus características por separado, lo que tampoco es legítimo en nuestro entender. De cualquier manera la aproximación a la invención debe hacerse como un todo y de ahí sería claro que el diseño diferencial logrado es inventivo, máxime al asociarlo con las ventajas técnicas citadas y demostrada (sic) en la descripción de la presente solicitud de patente".*

Como ha quedado demostrado mediante la evaluación técnica de nivel inventivo por la aproximación problema solución que acompaña los requerimientos técnicos de fondo No. 304 de 27/02/2009 y No. 3020 de 17/10/2008, nada en la divulgación que acompaña la solicitud evidencia la impresión de actividad inventiva en la identificación de las propiedades intrínsecas de la sal de adición de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$.

Esta Superintendencia se encuentra en desacuerdo con las afirmaciones del señor solicitante, toda vez que no se realizó un análisis retrospectivo el análisis de altura inventiva desde la óptica del conocimiento de la solución aportada por el señor solicitante, como quiera que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 o D2 y D3 se anticipa la posibilidad de que el compuesto forme sales de adición con ácidos.

La solicitud en estudio no propone ningún avance inesperado a la técnica existente al momento de su presentación, ni soluciona un problema persistente en la técnica, por el contrario, a partir de las anterioridades enunciadas las personas medianamente conocedoras del arte hubieran podido lograr de manera obvia la posibilidad de formar sales de adición con ácido bencenosulfónico. Tampoco es cierto que la razón por la cual el material resultante presenta las características cristalinas en su estado sólido es la impresión de la actividad inventiva del investigador, toda vez que esta circunstancia es una propiedad intrínseca del material no inducible por su propósito, por lo que se reitera que el objeto reivindicado carece de nivel inventivo, no supone el desarrollo de actividad inventiva alguna o de habilidades especiales y/o esfuerzos considerables del investigador sino de la naturaleza de las moléculas de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$. Y esta apreciación de la Superintendencia se fundamenta en un análisis objetivo a partir de la información que revelan los documentos del estado del arte, los que como claramente se evidencia, han sido publicados con anterioridad a la fecha de presentación de la solicitud de patente, por lo que no hay lugar a análisis de patentabilidad realizados a partir del conocimiento de la solución que plantea el señor solicitante – retrospectivo –, sino con base en las enseñanzas de los documentos relacionados en la tabla anterior.

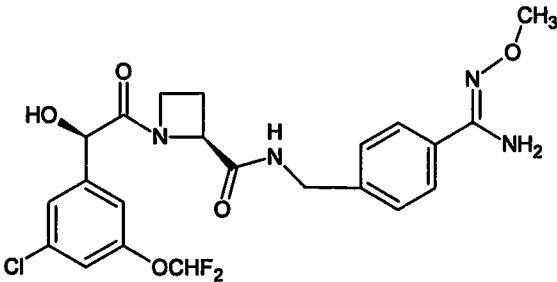
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo de la materia reclamada se evaluó mediante comparación técnica entre los elementos característicos del objeto reclamado y aquellos contemplados por el estado del arte más cercano a la invención.

Se reivindica:

Una sal de adición de ácido bencenosulfónico del compuesto Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) en su forma cristalina de acuerdo con la fórmula:



- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Tabla 1.

Materia Reivindicada	Antecedente D1 WO02/14270	Antecedente D2 WO00/42059	Antecedente D3 WO99/29664
	Estructura (Ia) R¹ es alquilo C₁₋₃ o C(O)CH₃ R² es OR³ y R³ es -H o alquilo, C(O)OR⁴ y R⁴ es alquilo C₁₋₁₀ Y es -CH₂- o -(CH₂)₂-	R¹ es N(R⁵)R⁶ siendo R⁵ y R⁶ grupos -H R² y R³ son halo, alquilo C₁₋₄ o alcóxido C₁₋₄ Y es alquilen C₁₋₃ o un grupo metileno. R⁴ es H, OH, OR^{8a}, C(O)OR^{8b}	R¹ es H p es 0 q es 0 R² es fenilo sustituido por uno o más grupos elegidos entre halógeno y alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo. R³ es H R⁴ es H n es 1 Y es un grupo alquilen C₁₋₃ B es un grupo para el que R⁵ es un grupo halógeno
Sal de adición de ácido bencenosulfónico del compuesto: Ph(3-Cl)(5-OCHF ₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) en la forma sustancial o parcialmente cristalina.	Ph(3-Cl)(5-NHMe)-CH(OH)C(O)-Aze-Pab Ph(3-Cl)(5-NHAc)-CH(OH)C(O)-Aze-Pab	Salas farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos (haluros de hidrógeno) y con ácidos orgánicos como acético, metanosulfónico o trifluoroacético.	

Al realizar la evaluación de nivel inventivo para el compuesto reivindicado fue posible establecer que la gran mayoría de sus elementos característicos fueron anticipados por las enseñanzas que revelan de conjunta los documentos D1 y D3

ó D2 y D3, tanto en su estructura química y funcional como en su capacidad para formar sales con ácidos orgánicos.

Sin embargo, existen algunas diferencias técnicas que han sido objeto de evaluación por esta Superintendencia:

Con relación al documento D1 las diferencias estriban en la incorporación de un grupo OR₁ como parte de los sustituyentes del anillo de 3-cloro-fenilo mientras que el arte previo señalaba un grupo NHR₁. De otro lado, aunque las dos fórmulas presentan un grupo imino, las connotaciones que toma la sustitución de uno de los hidrógenos del nitrógeno imínico, es decir, los N derivados son diferentes, por cuanto en el arte previo corresponden a grupos OR mientras que en la solicitud se definen como simples grupos alquilo.

En cuanto al documento D2 es posible señalar que las diferencias con el objeto reclamado estriban en la incorporación de un grupo amino primario, secundario o terciario en el anillo de fenilo más cercano al ciclobutano, mientras que el objeto reclamado presenta un grupo halógeno en la misma posición 3. De otro lado, el átomo de N del grupo imino se encuentra sustituido por H, OH, o un grupo alcóxido mientras que en el contenido de la solicitud se especifica que se trata de un grupo alquilo.

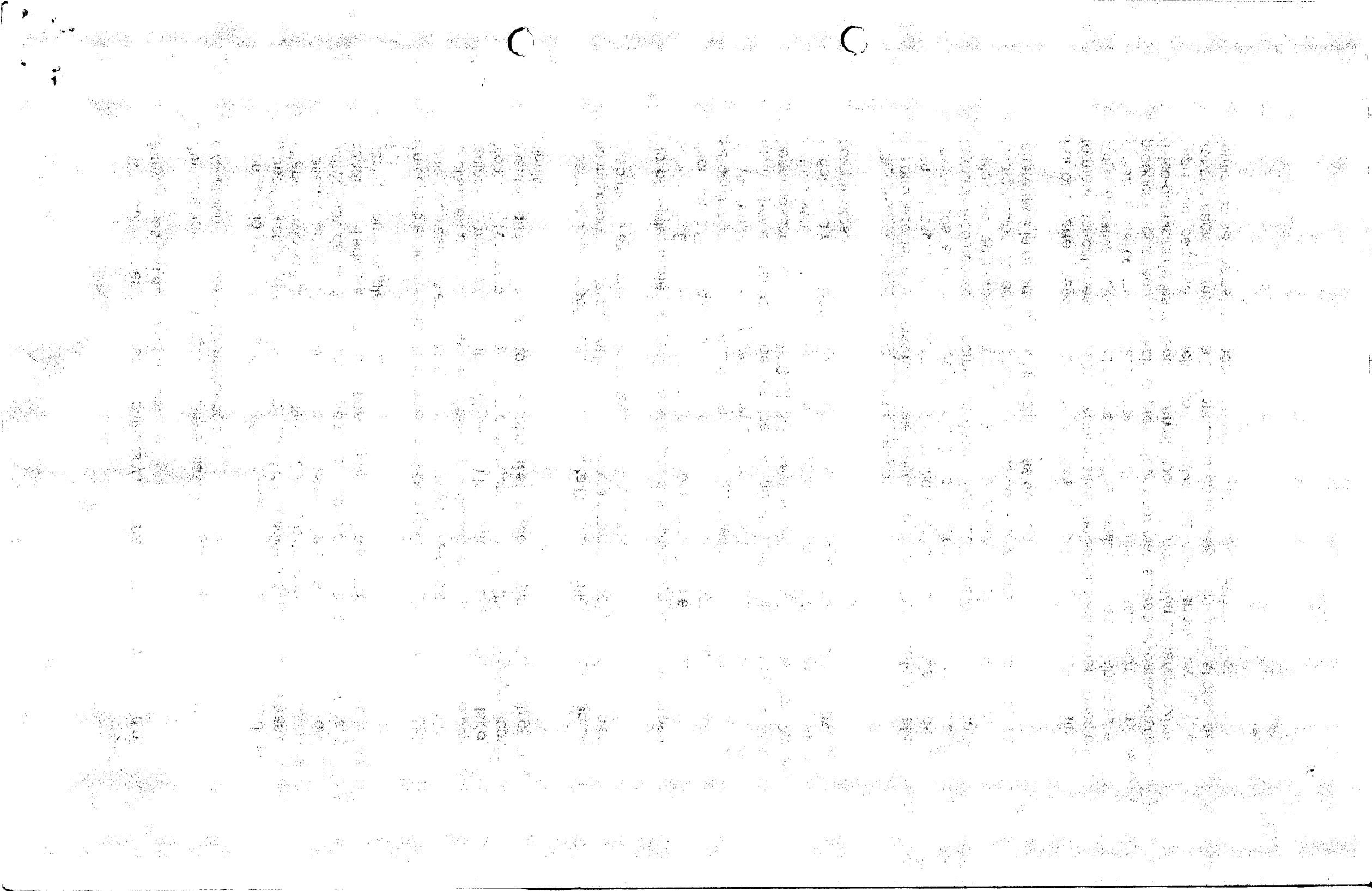
Respecto de las enseñanzas del documento D3 la única diferencia estriban en la no incorporación del radical R₂ en la estructura enamínica del anillo de fenilo en el caso de las estructuras reveladas en la publicación en comento.

No obstante, dicha diferencia se subsana si se combinan las enseñanzas del documento D3 con las precisadas por el documento D1 o eventualmente por el documento D2. En atención a ello se concluye que los compuestos reivindicados se derivan de manera evidente del núcleo enseñado en el documento D3, que puede combinarse por parejas con el documento D1 o con el documento D2, motivo por el cual no puede considerarse que la formación de la sal de ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) resulte verdaderamente inventiva, toda vez que el documento D2 ya había señalado la posibilidad de formar sales con ácidos orgánicos para esta clase de compuestos.

Del efecto técnico y el Problema objetivo:

De otro lado, las diferencias funcionales encontradas no parecen conferir un efecto técnico inesperado, por cuanto el arte previo ya anticipaba la preferencia de los compuestos a formar sales de adición con ácido y además con carácter farmacéutico con ácidos como el acético, metanosulfónico o trifluoroacético, los cuales se encuentran catalogados como ácidos orgánicos. Además, la configuración del estado sólido en formas cristalinas constituye una propiedad inherente a la naturaleza de las estructuras químicas.

Por otra parte y según la definición química, una sal es un compuesto químico formado por cationes (iones con carga positiva) enlazados a aniones (iones con carga negativa) cuyas propiedades de estado sólido sólo son atribuibles a la capacidad del compuesto, tal es el caso de la configuración amorfa o cristalina del producto precipitado. Es decir, las propiedades son inherentes a las características físico-químicas de las moléculas y en el proceso de obtención no parece existir la impresión palpable de actividad inventiva tal, que permita proteger una transformación común para un conocedor en la materia, como es el caso de la formación de una sal y su posterior estructuración en el estado sólido.



Ahora bien, en química medicinal se tiene amplio conocimiento de la sustitución bioisótera sobre series de compuestos que comparten el mismo núcleo farmacofórico, es decir, la región de la molécula que resulta crítica en términos de su actividad. Esta situación ocurre en torno a la única diferencia estructural que menciona el señor solicitante, ya que si bien en los documentos no se precisa que el anillo de fenilo del extremo derecho de la molécula y aledaño al anillo de azetidina pueda contener un grupo trifluoroalcoxi, esto no implica que dejen de ser series bioisóteras, máxime si se tiene en cuenta que son series homólogas en términos de su actividad farmacológica dado que presentan actividad sobre la trombina y por ello resultan útiles en el tratamiento de los trastornos asociados al proceso de coagulación por la excesiva transformación del fibrinógeno en fibrina.

Por otra parte, en el mismo punto de sustitución los antecedentes técnicos señalan que pueden incorporarse grupos trifluorometilo que si bien son funcionalmente diferentes a los grupos trifluorometoxilo no existe evidencia en el fundamento descriptivo que sustente que por dicha modificación se presenta un salto cualitativo en la regla técnica en términos de actividad, selectividad o afinidad de los compuestos reivindicados.

De la cristalinidad del compuesto en su estado sólido:

De acuerdo con el solicitante la modificación cristalina de las sustancias y en especial de la sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ es importante para conseguir un perfil de concentración plasmática confiable y reproducible, así como para conseguir la estabilidad química y aumentar la vida útil del producto en un sistema de entrega farmacéutico (SENF). Razones por la cuales existía la necesidad de diseñar una modificación cristalina en la forma químicamente más pura, estable y ventajosa en términos de manipulación y de su perfil de disolución.

Al respecto es preciso indicar que no existe el sustento descriptivo que acredite el salto cualitativo en la regla técnica atribuido a la obtención de dicha forma cristalina en los términos que esbozó el solicitante en los folios 59 y 60 de la solicitud, es decir, sobre la estabilidad superior de los compuestos, su perfil de disolución y la compresión de las formulaciones farmacéuticas. Por el contrario, los ensayos experimentales descritos por el solicitante dan cuenta de la medición de propiedades intrínsecas del compuesto, pero nunca con relación al comportamiento de los estados sólidos no cristalinos del compuesto en un sistema de entrega farmacéutico.

Adicionalmente, en la obtención de formas polimórficas no interviene la capacidad inventiva y creativa del investigador ya que no es posible predecir mediante un diseño experimental las características de estado sólido del conjunto de moléculas pertenecientes a una sustancia activa, tan sólo es factible su identificación con fundamento en la naturaleza del estado sólido del compuesto que le permite llegar a un ordenamiento particular.

Como se ha venido señalando, el estado cristalino identificado por el solicitante corresponde a una molécula anticipada por el estado del arte y la formación de sales es un proceso convencional, reconocido por los conocedores en la materia y ampliamente utilizado para conseguir ventajas en las propiedades fisicoquímicas de los compuestos.

En este sentido es claro que la protección solicitada se relaciona directamente con la estructura molecular de la sal de ácido bencenosulfónico del compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ que origina el ordenamiento

crystalino y con la naturaleza de su estado sólido, situación que resulta impredecible para un investigador y que corresponde a la cantidad de tiempo que se invierta para buscarlas, según la ley de McCrone ². Es decir, su resultado dependerá en exclusiva de la eficiencia con que se las busque, devele e identifique, pero no por ello puede afirmarse que se trata del producto de la verdadera actividad creativa e inventiva del investigador.

Otras investigaciones en temas relacionados con la cristalografía de compuestos orgánicos han concluido que no es posible predecir el diseño estructural de la forma cristalina, si bien se experimenta con unas condiciones fisicoquímicas derivadas de la clase de solvente utilizado, la temperatura y evidentemente las condiciones cinéticas y termodinámicas para obtener un cristal, es decir, de las condiciones del proceso, en ningún momento se tiene certeza *a priori* de la obtención de un sistema cristalino en particular con características determinadas por ejemplo: Cúbico, Tetragonal, Hexagonal, Ortorómbico, Ortogonal, Monoclínico o Triclínico ³.

Por consiguiente se reclama un derecho de exclusiva sobre una propiedad particular del estado sólido de una molécula conocida y comprendida en el estado de la técnica, propiedad que ha sido el producto de la eficiencia con que se buscó en la naturaleza y que se deriva de la capacidad molecular para permanecer en una forma definida, imposible de inducir por propósito particular de un investigador si la naturaleza de estado sólido de la molécula no lo permite.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia señala que la materia reivindicada carece de altura inventiva por lo que persiste el incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** la reivindicación: 1 (folio: 276)

Bogotá, D.C., 22/09/2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3311

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044

² McCrone's Law 1965. "Every compound has different polymorphic forms, and that, in general, the number of forms knows for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound".

³ Angelo Gavezzotti 1994. "Are crystals structures predictable? No.

In fact, the title question is a bit too straightforward and simple-minded; such broad terms as "crystal structure" and "prediction" need be defined in more detail. There are several levels of desirable *a priori* information on a solid; they will be described by posing a number of typical, more restricted questions, in order of increasing complexity. Organic substances only will be considered. It is assumed that it need not be explained to the reader why control or prediction of the structure of a solid, at a molecular level, is desirable; there are several self-evident justifications, on both theoretical and practical grounds, for striving to understand the basic factors that dictate the arrangement of molecules in space when they recognize each other at a short distance and eventually coagulate in a rigid configuration. While the present knowledge of intramolecular valence can be considered satisfactory, that of intermolecular "valence" is rudimentary; and the perspective of being able to design molecular solids with predetermined physical properties, which depend on structure, is appealing (an understatement) to applied chemists in the fields of pigments, pharmaceuticals, magnet, conductors, and photosensitive or optoelectronic materials.

(Ver folio 258)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 6 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de noviembre de 2004, bajo el número 04120567, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "SALES NUEVAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/SE03/00859 del 27 de mayo de 2003.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en tres oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 24 de julio de 2008, el 16 de enero y el 9 de julio de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Adicionalmente, allega nuevo capítulo reivindicatorio el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

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 la nueva reivindicación, contenida en el folio 276 del expediente en estudio, no cumple con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

El objeto de la presente invención se refiere a sales nuevas de compuestos que inhiben la trombina. De acuerdo con los antecedentes de la invención, la formulación de medicamentos requiere que la sustancia activa se encuentre en una forma tal que permita su manipulación y procesamiento de manera conveniente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

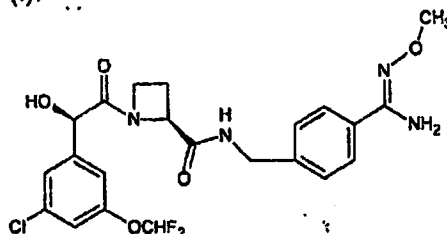
RESOLUCIÓN N° 68263

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

En un primer aspecto de la invención se provee una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), igualmente se provee un compuesto en forma cristalina cuyo grado de cristalinidad se determina usando DRX en polvo, así mismo se utilizan técnicas como NMR de estado sólido, espectroscopia de Raman y calorimetría diferencial de barrido.

La reivindicación de la invención, se refiere a una sal de ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) en su forma cristalina de acuerdo con la fórmula (I):



2. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de mayo de 2002, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud SE 0201661-6. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 289 y 290 del expediente en estudio.

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

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 0214270	New amidino derivatives and their use as thrombin inhibitors	2002-02-21
D2	WO 0042059	New amidinobenzylamine derivatives and their use as thrombin inhibitors	2000-07-20
D3	WO 9929664	New compounds	1999-06-17

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 6 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

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."

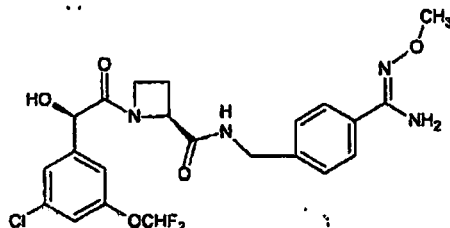
A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención."¹

Teniendo en cuenta lo anteriormente transcrito, y considerando los documentos encontrados en el estado de la técnica, la reivindicación presentada por el solicitante carece de nivel inventivo, por las razones que se exponen a continuación:

3.1 Materia reivindicada

Ahora bien, la presente solicitud reivindica una sal de adición de ácido bencenosulfónico del compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ en su forma cristalina de acuerdo con la fórmula:



¹ Proceso 192 IP 2005.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

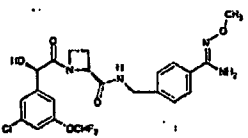
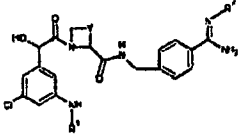
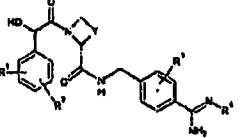
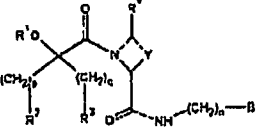
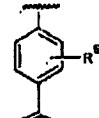
RESOLUCIÓN N° 6 8 2 6 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

3.2 Documentos del estado del arte

Al comparar lo pretendido para protección, con los documentos encontrados en el estado de la técnica, encontramos lo siguiente:

SOLICITUD	D1	D2	D3
			
	R¹ es alquilo C₁₋₃ o C(O)CH₃ R² es OR³ y R³ es -H o alquilo, C(O)OR⁴ y R⁴ es alquilo C₁₋₁₀ Y es -CH₂- o -(CH₂)₂-	R¹ es N(R⁵)R⁶ siendo R⁵ y R⁶ grupos -H R² y R³ son halo, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄ Y es alquilen C₁₋₃ o un grupo metileno. R⁴ es H, OH, OR^{8a}, C(O)OR^{8b}	R¹ es H p es 0 q es 0 R² es fenilo sustituido por uno o más grupos elegidos entre halógeno y alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo. R³ es H R⁴ es H n es 1 Y es un grupo alquilen C₁₋₃  B es un grupo para el que R⁵ es un grupo halógeno.
Sal de adición de ácido benzenosulfónico del compuesto: Ph(3-Cl)(5-OCHF ₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) en la forma sustancial o parcialmente cristalina.	Ph(3-Cl)(5-NHMe)-CH(OH)C(O)-Aze-Pab Ph(3-Cl)(5-NHAc)-CH(OH)C(O)-Aze-Pab	Salas farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos (haluros de hidrógeno) y con ácidos orgánicos como acético, metanosulfónico o trifluoroacético.	

Con base en lo anterior se realizó la evaluación de nivel inventivo para el compuesto reivindicado, logrando establecerse que la gran mayoría de sus elementos característicos, tanto en su estructura química y funcional como en su capacidad para formar sales con ácidos orgánicos, fueron anticipados por las enseñanzas que revelan en conjunto los documentos D1 y D3 ó D2 y D3.

A pesar de ello, existen algunas diferencias técnicas las cuales son analizadas a continuación:

302
30V

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 6 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

La diferencia entre lo solicitado y D1 es la incorporación de un grupo OR₁ como parte de los sustituyentes del anillo de 3-cloro-fenilo, pues la anterioridad señala un grupo NHR₁. De otro lado, aunque las dos fórmulas presentan un grupo imino, las connotaciones que toma la sustitución de uno de los hidrógenos del nitrógeno imínico, es decir, los N derivados, son diferentes por cuanto en el arte previo corresponden a grupos OR mientras que en la solicitud se definen como simples grupos alquilo.

De otro lado, D2 incorpora un grupo amino primario, secundario o terciario en el anillo de fenilo más cercano al ciclobutano, mientras que el objeto reclamado en esta solicitud presenta un grupo halógeno en la misma posición 3. Así mismo, el átomo de N del grupo imino se encuentra sustituido por H, OH, o un grupo alcoxilo, mientras que en el contenido de la solicitud se especifica que se trata de un grupo alquilo.

Finalmente, la única diferencia de la solicitud con D3 es que la anterioridad no incorpora el radical R₂ en la estructura enamínica del anillo de fenilo. No obstante, esta diferencia puede superarse al combinar las enseñanzas de D3 con las de D1 o eventualmente con las de D2.

En atención a lo anterior, se concluye que los compuestos reivindicados se derivan de manera evidente del núcleo enseñado en D3, el cual puede combinarse por parejas con los documentos D1 o D2, motivo por el cual es posible concluir que la formación de la sal de ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) no es inventiva, toda vez que D2 ya había señalado la posibilidad de formar sales con ácidos ománicos para esta clase de compuestos.

3.3 Del efecto técnico y el problema objetivo

Por otro lado, las diferencias funcionales encontradas no parecen conferir un efecto técnico inesperado a lo reivindicado, pues el arte previo ya anticipaba la preferencia de los compuestos a formar sales de adición con ácido y, además, con carácter farmacéutico con ácidos como el acético, metanosulfónico o trifluoroacético, los cuales se encuentran catalogados como ácidos orgánicos. Por lo demás, la configuración del estado sólido en formas cristalinas constituye una propiedad inherente a la naturaleza de las estructuras químicas.

De otra parte y según la definición química, una sal es un compuesto químico formado por cationes (iones con carga positiva) enlazados a aniones (iones con carga negativa) cuyas propiedades de estado sólido sólo son atribuibles a la capacidad del compuesto, tal es el caso de la configuración amorfa o cristalina del producto precipitado. Es decir, las propiedades son inherentes a las características físico-químicas de las moléculas, de manera que en el proceso de obtención no

303
303

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 6 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

parece existir la impresión palpable de actividad inventiva tal, que permita proteger una transformación común para un técnico medio en la materia, como es el caso de la formación de una sal y su posterior estructuración en el estado sólido.

Ahora bien, en química medicinal se tiene amplio conocimiento de la sustitución bioisótera sobre series de compuestos que comparten el mismo núcleo farmacofórico, o lo que es igual, la región de la molécula que resulta crítica en términos de su actividad. Esta situación ocurre en torno a la única diferencia estructural mencionada por el solicitante, ya que si bien en los documentos no se precisa que el anillo de fenilo del extremo derecho de la molécula y aledaño al anillo de azetidina pueda contener un grupo trifluoroalcoxi, esto no implica que dejen de ser series bioisóteras, máxime si se tiene en cuenta que son series homólogas en términos de su actividad farmacológica, dado que presentan actividad sobre la trombina y por ello resultan útiles en el tratamiento de los trastornos asociados al proceso de coagulación por la excesiva transformación del fibrinógeno en fibrina.

Por otra parte, en el mismo punto de sustitución los antecedentes técnicos señalan que pueden incorporarse grupos trifluorometilo que si bien son funcionalmente diferentes a los grupos trifluorometoxilo, no existe evidencia en la descripción que sustente que por dicha modificación se presenta un salto cualitativo en la regla técnica en términos de actividad, selectividad o afinidad de los compuestos reivindicados.

3.4 De la cristalinidad del compuesto en su estado sólido

Ahora, si bien la solicitud señala que la modificación cristalina de las sustancias y en especial de la sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$, es importante para conseguir un perfil de concentración plasmática confiable y reproducible, así como para conseguir la estabilidad química y aumentar la vida útil del producto en un sistema de entrega farmacéutico (SENF), razones por las cuales, es necesario el diseño una modificación cristalina en la forma químicamente más pura, estable y ventajosa en términos de manipulación y de su perfil de disolución.

Es preciso indicar, que en la descripción no existe evidencia del salto cualitativo en la regla técnica, atribuido a la obtención de dicha forma cristalina (folios 59 y 60), a saber, sobre la estabilidad superior de los compuestos, su perfil de disolución y la compresión de las formulaciones farmacéuticas. Por el contrario, los ensayos experimentales descritos en la solicitud dan cuenta de la medición de propiedades intrínsecas del compuesto, pero nunca con relación al comportamiento de los estados sólidos no cristalinos del compuesto en un sistema de entrega farmacéutico.

304
304



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68263

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

Adicionalmente, en la obtención de formas polimórficas no interviene la capacidad inventiva y creativa del investigador, ya que no es posible predecir mediante un diseño experimental las características de estado sólido del conjunto de moléculas pertenecientes a una sustancia activa, tan sólo es factible su identificación con fundamento en la naturaleza del estado sólido del compuesto que le permite llegar a un ordenamiento particular.

Como se ha venido señalando, el estado cristalino identificado por el solicitante corresponde a una molécula anticipada por el estado del arte y la formación de sales es un proceso convencional, reconocido por los conocedores en la materia y ampliamente utilizado para conseguir ventajas en las propiedades fisicoquímicas de los compuestos.

En este sentido, es claro que la protección solicitada se relaciona directamente con la estructura molecular de la sal de ácido bencenosulfónico del compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ que origina el ordenamiento cristalino y con la naturaleza de su estado sólido, situación impredecible para un investigador, pues según la ley de McCrone² corresponde a la cantidad de tiempo que se invierta para buscarlas. Es decir, su resultado dependerá exclusivamente de la eficiencia con que se las busque, debele e identifique, pero no por ello puede afirmarse que se trata del producto de la verdadera actividad creativa e inventiva del investigador.

Otras investigaciones en temas relacionados con la cristalografía de compuestos orgánicos han concluido que no es posible predecir el diseño estructural de la forma cristalina, si bien se experimenta con unas condiciones fisicoquímicas derivadas de la clase de solvente utilizado, la temperatura y evidentemente las condiciones cinéticas y termodinámicas para obtener un cristal, es decir, de las condiciones del proceso, en ningún momento se tiene certeza a priori de la obtención de un sistema cristalino en particular con características determinadas por ejemplo: Cúbico, Tetragonal, Hexagonal, Ortorómbico, Ortogonal, Monoclínico o Triclínico.³

Por consiguiente, la materia reclamada corresponde a una propiedad particular del estado sólido de una molécula conocida y comprendida en el estado de la técnica, propiedad que es el producto de la eficiencia con que se buscó en la naturaleza y, que se deriva de la capacidad molecular para permanecer en una forma definida, imposible de ser inducida por el investigador, pues la naturaleza de estado sólido de la molécula no lo permite.

2 McCrone's Law, 1965: "every compound has different polymorphic forms, and that, in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound."

3 Angelo Gavezzotti 1994. Are crystals structures predictable? (Folio 258)

305
305



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 6 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

Conforme a lo expuesto, la propuesta de la solicitud contenida en la solicitud no puede acceder al privilegio solicitado, toda vez que al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 carece de nivel inventivo.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que "la sal de ácido bencenosulfónico que se reclama provee de un material cristalino con propiedades que permiten la manufactura de formas de dosis sólidas, lo que no solo se constituye como una ventaja sino que representa una solución eficiente a un problema técnico persistente en el estado de la técnica." (Folio 273, numeral 1)

Al respecto es preciso señalar, que cuando el preformulador busca diseñar una sal de adición de un compuesto conocido, como es el caso de la sustancia $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$, lo que pretende solucionar con ello son los problemas farmacotécnicos asociados a la formulación del compuesto, los cuales se evidencian claramente con la medición de sus propiedades fisicoquímicas. Evidentemente el análisis de la configuración de estado sólido forma parte de estos estudios, sin embargo, la posibilidad de que la sustancia activa forme sales con ácidos orgánicos fue anticipado por el estado de la técnica, por lo que no se puede considerar como ventaja técnica la formación de la sal, cuando esta situación ya había sido prevista por los antecedentes técnicos relacionados.

Adicionalmente, es posible encontrar en el estado de la técnica amplia información sobre las técnicas comúnmente utilizadas para resolver los problemas asociados a la obtención de formas farmacéuticas sólidas⁴ y en particular, aquellos relacionados con el perfil de disolución de los fármacos y la posibilidad de fabricar sólidos para administración oral, por lo que la solución presentada en la solicitud no reviste

4 Los fármacos en el estado sólido pueden presentar diferentes formas cristalinas, fenómeno que se denomina polimorfismo. Cuando se estudia el diseño de una formulación, es necesario saber si existen diferentes formas cristalinas del principio activo para seleccionar la más apropiada. El polimorfismo puede generar una serie de problemas en una formulación, como por ejemplo, el crecimiento de cristales y pérdida de estabilidad física de una suspensión, variaciones de la biodisponibilidad, modificaciones del estado cristalino por procesos tecnológicos y problemas de estabilidad química. Un problema fundamental cuando se administran fármacos al estado sólido es la velocidad de disolución del principio activo.

Se puede incrementar la velocidad de disolución de los principios activos mediante el aumento del área expuesta al medio de disolución: la molienda es una forma de hacerlo, la deposición por solventes es otra. El aumento de la solubilidad puede lograrse por métodos químicos a través de la formación de sales o complejos, por procedimientos físicos que actualmente son utilizados por la industria farmacéutica tales como el empleo de mezclas eutécticas, soluciones sólidas, formación de coprecipitados y más recientemente, el uso de ciclodextrinas.

Arancibia Aquiles. "Calidad Biofarmacéutica. Estudios *in vitro* e *in vivo*". Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Acta farm. Bonaerense 10 (2): 123-133 (1991).

306
306



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68263

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

verdadera actividad inventiva, toda vez que tanto el estado del arte como los conocimientos técnicos de personas medianamente versadas en ciencias farmacéuticas orientan al preformulador a buscar formas activas solubles como es el caso de la formación de sales de adición con ácido.

De otra parte, el solicitante manifiesta que "en el estado de la técnica es claro que para la sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ la calorimetría de escaneo diferencial muestra la ausencia de un punto de fusión. Esto se espera de una sustancia amorfa, pero esta misma técnica muestra una transición a vidrio a aproximadamente 46°C ." (Folio 273, numeral 2)

Como se indicó en el anterior requerimiento de fondo, la técnica de calorimetría diferencial de barrido - DSC - permite medir propiedades intrínsecas del estado sólido de la materia, como es el caso de las transiciones de los estados sólidos.

Como las diferentes formas polimórficas tienen puntos de fusión diferentes, con las medidas de DSC es posible distinguirlos mediante la medición de la energía asociada a la transición, por lo que derivar la altura inventiva de la sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ a partir de la medición de propiedades intrínsecas de la materia no resulta apropiado, toda vez que tanto el polimorfismo como la técnica aplicada para su medición no es una característica exclusiva de esta clase de materia, por el contrario, es una propiedad intrínseca de la materia que no es susceptible de inducción por el propósito particular del investigador, sino simplemente cuantificable mediante técnicas que permiten su identificación como es el caso de la calorimetría diferencial de barrido.

De otra parte, el solicitante afirma que "la sal de ácido bencenosulfónico provee un material cristalino con propiedades que son mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento oral. Por ejemplo en procesos que involucran etapas de compresión como sucede en la fabricación de tabletas." (Folio 273, numeral 3)

No obstante dicha afirmación, en el traslado de fondo se indicó que las ventajas señaladas por el solicitante respecto al proceso de compresión para el caso de formas farmacéuticas que involucran el estado cristalino del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$, no fueron objeto de divulgación técnica. Si estas propiedades redundan en situaciones ventajosas durante las operaciones unitarias de mezcla y compresión, dichas ventajas no fueron objeto de mención en el capítulo descriptivo de la solicitud.

El aparte descriptivo solo divulga métodos para la obtención de formas cristalinas de la sal de ácido bencenosulfónico de la sustancia activa e identifica su propiedad física mediante la medición con DRX de las intensidades de los haces difractados, sin

307
307

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 6 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

embargo, no hace referencia a las ventajas que ahora el señor solicitante le atribuye a la estructura cristalina.

El solicitante también ha manifestado que "los científicos de mi poderdante también han notado que la sal de ácido bencenosulfónico de este compuesto presenta una higroscopicidad más baja en relación a su base amorfa. A 80% de humedad relativa la base presenta una higroscopicidad de 5%, mientras que la sal cristalina de ácido bencenosulfónico ostenta una de menos de 1% en iguales condiciones" y que "con toda seguridad técnica creemos que las propiedades físicas de la sal de de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ son suficientes para demostrar el aporte de la invención y por lo tanto su nivel inventivo." (Folio 273, numerales 4 y 5)

Pero tal como se ha señalado en repetidas oportunidades, el conocimiento de las propiedades del polimorfo en cuanto a su tamaño y estructura cristalina permite diseñar los procesos de fabricación que resulten efectivos para la fabricación de formas medicamentosas que involucren el cristal empleado. Sin embargo, la identificación de las propiedades no involucra actividad inventiva, toda vez que su cuantificación sólo constituye la aplicación de técnicas experimentales ampliamente reconocidas en el ámbito farmacéutico, por lo que pensar que la identificación de la higroscopicidad del material cristalino constituye un verdadero invento es equivocado, toda vez que el investigador no imprime actividad creativa en la identificación de las propiedades y tampoco predetermina las características del producto para que se deriven las propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas. En realidad lo que aquí se evidencia es la aplicación de las operaciones básicas de la etapa de preformulación farmacéutica destinadas a la identificación de las propiedades que observa la sal cristalina de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$.

Ahora, si bien al solicitante le asiste la razón en cuanto a que la higroscopicidad es una propiedad de la materia, es decir, un atributo del material que forma parte de su naturaleza química y física en el estado sólido, no es cierto que las propiedades redundan en ventajas generadas por la impresión de la actividad inventiva del investigador, ya que no existe evidencia en el capítulo descriptivo de que como resultado de la determinación de unas condiciones de cristalización, fue posible la generación de un cristal con determinado hábito cristalino y estructura de celda unitaria predeterminada y definida por los investigadores.

Por otra parte, el solicitante manifiesta que "de la única manera en que la invención en su formato de reclamación actual es obviamente derivada del estado de la técnica es realizando un análisis retrospectivo de la misma, análisis no válido en nuestro entender. Adicionalmente, la invención podría parecer evidente en observancia de sus características por separado, lo que tampoco es legítimo en nuestro entender. De

308
308

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 6 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

cualquier manera la aproximación a la invención debe hacerse como un todo y de ahí sería claro que el diseño diferencial logrado es inventiva, máxime al asociarlo con las ventajas técnicas citadas y demostrada en la descripción de la presente solicitud de patente." (Folio 274, párrafo 2)

Con respecto a lo anterior cabe señalar, que como ha quedado demostrado mediante la evaluación técnica de nivel inventivo por la aproximación problema solución (requerimientos de fondo Nos. 304 de 27/02/2009 y 3020 de 17/10/2008, y numeral 3 de esta resolución), nada en el aparte descriptivo de la solicitud evidencia la impresión de actividad inventiva en la identificación de las propiedades intrínsecas de la sal de adición de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$.

En consecuencia, la afirmación del solicitante carece de sustento, toda vez que no se realizó un análisis retrospectivo desde la óptica del conocimiento de la solución aportada por el solicitante, como quiera que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 o D2 y D3 se anticipa la posibilidad de que el compuesto forme sales de adición con ácidos.

Así las cosas, la solicitud en estudio no propone ningún avance inesperado a la técnica existente al momento de su presentación, ni soluciona un problema persistente en la técnica, por el contrario, a partir de las anterioridades enunciadas las personas medianamente conocedoras del arte hubieran podido lograr de manera obvia la posibilidad de formar sales de adición con ácido bencenosulfónico.

Tampoco es cierto que la razón por la cual el material resultante presenta las características cristalinas en su estado sólido es la impresión de la actividad inventiva del investigador, toda vez que esta circunstancia es una propiedad intrínseca del material no inducible por su propósito, por lo que se reitera que el objeto reivindicado carece de nivel inventivo, pues no supone el desarrollo de actividad inventiva alguna o de habilidades especiales y/o esfuerzos considerables del investigador sino de la naturaleza de las moléculas de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$.

Esta apreciación se fundamenta en un análisis objetivo a partir de la información que revelan los documentos del estado del arte, los cuales han sido publicados con anterioridad a la fecha de presentación de la solicitud de patente que ahora se estudia, de allí que no hay lugar a análisis de patentabilidad realizados a partir del conocimiento de la solución que plantea el señor solicitante - retrospectivo -, sino con base en las enseñanzas de los documentos relacionados en la tabla anterior.

Por los motivos expuestos, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, se denegará la patente, toda vez que a pesar de la respuesta del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68263

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 120567

interesado a la notificación de fondo, no cumple con el requisito de nivel inventivo.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "SALES NUEVAS"

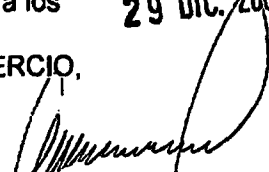
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Martín Eduardo Torres Cardozo, en su calidad de apoderado de la sociedad Astrazeneca AB, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

29 DIC. 2009

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
MARTÍN EDUARDO TORRES CARDOZO
Calle 70 A N° 4 - 41, Piso 4
Bogotá D.C.

202088


340
310

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DETALLE DE NOTIFICACION DE PROVIDENCIA

COMO CONTINUAR
LA CONSULTA



RESOLUCION 68263 de fecha 29/12/2009

Establece Notificar a: TORRES CARDOZO MARTIN EDUARDO
Con notificación directamente a: TORRES CARDOZO MARTIN EDUARDO
Vinculación del Notificado al Asunto : OPOSITOR
Presentó Recurso : SI en Fecha 29/01/2010
Notificación : INTERNET • NOTIFICAR
Fecha de Notificación : 22/01/2010 (dd/mm/aaaa)
Forma de Comunicar la Notificación : LOCAL
Fecha V/miento Notificación Personal: 07/01/2010 (dd/mm/aaaa)
Fecha de Ejecutoria Individual :
Despacho Comisorio:
Renuncia a Término:
Estado General de la providencia • RESOLUCION 68263 de fecha 29/12/2009 • (en fecha:2010-03-12 12:24:25.000)
Povidencia Recurrida SI
Fecha de Notificación 22/01/2010 (dd/mm/aaaa) con base a datos del sistema
Fecha de Ejecutoria
Correspondencia Remitida a la(s) siguiente(s) direccion(es)
CALLE 70 A NO. 4-41, PISO 4 de la ciudad de BOGOTA D.C. , Procesada en fecha 29/12/2009
Estado de Correspondencia: ENVIADO , de fecha 2009-12-30 08:00:00



Salir