

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de febrero de 2005, con el No. 05017115 – 00000000, por el doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "MONOETANOSULFONATO DE 3-Z-[1-(4-(N-((4-METIL-PIPERAZINA-1-IL)- METILCARBONIL) -N- METIL-AMINO) -ANILINO) -1-FENIL -METILEN] -6-METOXICARBONIL-2-INDOLINONA Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2003/007822 del 18 de julio 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 es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 1868, notificado el 13 de febrero de 2009 y Oficio No. 12864, notificado el 20 de noviembre de 2009, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a la carencia de nivel inventivo, de acuerdo a las exigencias del artículo 18 de la Decisión 486 mencionada.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 17 de junio de 2009 y el 5 de abril de 2010, atendió oportunamente a los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Con la respuesta del 17 de junio de 2009, se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

QUINTO: Mediante escrito radicado el 16 de febrero de 2010, se informó la sustitución de poder para el presente trámite, del doctor Emilio Ferrero a la doctora Luz Clemencia de Páez, la cual se encontró que reúne los requisitos legales.

SEXTO: 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".

SÉPTIMO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 3, contenidas en los folios 155 y 156,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

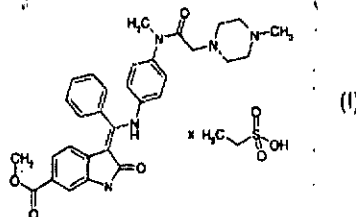
Rad. PCT/05-017115

carecen de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una forma alternativa del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil- amino)-anilino)-1-fenil - metilen]- 6 – metoxycarbonyl - 2 - indolinona que sea menos higroscópica, más estable y con una suficiente solubilidad (Último párrafo; Fl. 74 y primer párrafo; Fl.75) con respecto al compuesto base conocido en el estado de la técnica.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I).



7.2. Determinación del estado de la técnica

7.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 24 de julio de 2002, que corresponde a la solicitud alemana DE 102 33 500.1.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 215 del expediente en estudio.

7.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento, anterior a la fecha de la prioridad invocada y relacionado con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
-----	-----------	--------	----------------------

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

D1	CA2387013	6-Position substituted indolinones, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions.	19 – 04 – 2001
-----------	-----------	---	----------------

7.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento CA2387013¹ (en adelante llamado D1) divulga el compuesto 3- Z-[1-(4 - (N - ((4 – metil - piperazina-1-il) - metilcarbonil)- N – metil - amino) - anilino) - 1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona y sus sales farmacéuticas (compuesto 473, pág. 232).

7.3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 "se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

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".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

'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, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención'

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

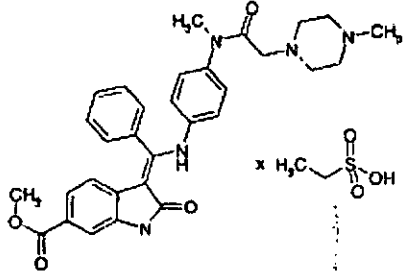
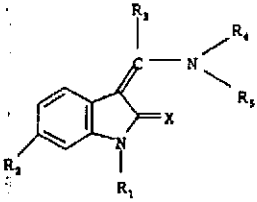
(...)

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado'.¹²

De acuerdo con lo mencionado, esta Oficina determina que el compuesto reivindicado carece de nivel inventivo, como quiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención del mismo es obvia, tal y como se demostrará a continuación:

La presente solicitud de patente reivindica lo siguiente: Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona de fórmula I

Ahora bien, realizando una comparación de las características técnicas esenciales de la materia reivindicada frente a las del estado de la técnica (D1) se obtiene la siguiente tabla:

Características esenciales	D1
 (I)	 (I) R₂: alcoxi -C1-6-carbonil R₁:H X: átomo de oxígeno R₃: Fenil R₄: Fenilo sustituido por el grupo R₆ R₆: heteroaril sustituido por C1-5 alquil y sus sales Compuesto 473 (3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amiño)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone (página 232 y página 64).

Teniendo en cuenta la anterior comparación, se tiene que el documento del estado de la técnica más cercano es D1, el cua divulga el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N – metil - amino) - anilino) – 1 – fenil - metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona y sus sales farmacéuticas (Compuesto 473 página 232,

2 Proceso 095-IP-2010.

Página 4 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

reivindicaciones 1 y 2 y página 64).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que la solicitud presenta específicamente la sal monoetanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil) – N – metil - amino) - anilino) -1 – fenil - metilen] – 6 – metoxycarbonil – 2 -indolinona.

Sin embargo, al revisar las pruebas presentadas por el solicitante no se encuentra que la sal reclamada realmente sea más estable, menos higroscópica y más soluble que su base libre. Lo anterior por que: (i) el solicitante presenta una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) que muestra que la sal reclamada en su forma semihidratada absorbe hasta un 1% de agua en intervalos de humedad relativa entre 10% h.r hasta 90% h.r a 25°C (Fl. 153) y en un intervalo de tiempo indefinido y (ii) presenta una curva DVS para la sal metanosulfonato (Fl. 189) del mismo compuesto en la cual se observa una variación de peso hasta de 12% en intervalos de humedad relativa entre 10% h.r hasta 90% h.r a 25°C en un intervalo de tiempo no definido, en este sentido los datos presentados no permiten determinar que la sal reclamada realmente sea menos higroscópica que el compuesto base, debido a que por un lado se está comparando con otra sal (mesilato o metanosulfonato) y no con el compuesto base y por otro lado, la comparación se hace con un compuesto no hidratado, mientras que la forma específica de la sal reclamada (monoetanosulfonato) que se prueba es la semihidratada.

Con respecto a la solubilidad del compuesto, no se encontró dentro de la descripción ninguna prueba que demuestre que la sal monoetanosulfonato reclamada es más soluble que la forma base del mismo compuesto, pues el solicitante se limita a afirmar que la sal reclamada mostró una alta solubilidad en agua (arriba de 20mg/mL) y que la base libre del compuesto es soluble solamente arriba de 1mg/mL en agua (Fl. 151), tal afirmación no demuestra que la sal reclamada sea más soluble, toda vez que no se presentan los datos de las condiciones de determinación de dichas solubilidades aparentes³ y tampoco se presentan datos que demuestren la solubilidad en un solvente similar al jugo gástrico a una temperatura de 37°C que permitan inferir razonablemente que los medicamentos preparados con dicha sal tendrán mayor biodisponibilidad que los medicamentos preparados con el compuesto en su forma base conocida previamente en el estado de la técnica (D1).

Por último, en relación a la estabilidad de la sal monoetanosulfonato del compuesto 3 - Z- [1 - (4 - (N-((4-metil- piperazina - 1-il) - metilcarbonil)- N - metil-amino)-anilino) - 1 - fenil- metilen] - 6 - metoxycarbonil-2 -indolinona, el solicitante argumenta que es más estable, porque es menos propensa al polimorfismo y que esto se manifiesta en su buen carácter cristalino demostrando por los altos picos del diagrama de DRX polvo (Fl. 151). Al respecto, es importante aclarar que la reivindicación 1 reclama la sal en cualquier estado cristalino y no específicamente en la forma cristalina probada. De otro

³ Handbook of pharmaceutical salts, properties, selection, and use. págs. 53 a 55 y 94 a 96.
Página 5 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

lado, el diagrama de difracción de rayos X en polvo de una forma cristalina permite caracterizar parcialmente una forma cristalina específica pero no dice nada acerca de las otras posibles formas cristalinas de un compuesto, de sus estabilidades ni de la posibilidad de obtener otras formas polimórficas de un compuesto. Por tanto, la afirmación del solicitante no es válida y, por tal motivo, no se encuentra en el compuesto reclamado (sal monoetanosulfonato del compuesto 3 - Z - [1 - (4 - (N-((4-metil - piperazina - 1 -il)-metilcarbonil)- N- metil - amino) - anilino)-1- fenil - metilen]-6 - metoxycarbonil -2-indolinona) ninguna ventaja o efecto sorprendente respecto al compuesto base conocido en el estado de la técnica (D1).

Ahora bien, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular de la siguiente manera: *“¿Cómo obtener una forma alternativa del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil - metilen] - 6 - metoxycarbonil -2-indolinona que sea menos higroscópica, más estable y más soluble?”.*

Sin embargo, es ampliamente conocido en el campo técnico que la formación de sales de un compuesto es una herramienta muy útil para modificar sus propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas, como es el caso de la estabilidad, la higroscopicidad y la solubilidad⁴. El estudio de sales farmacéuticas de un mismo compuesto es una tarea rutinaria dentro del campo de la preformulación de productos farmacéuticos, las cuales, son obtenidas por reacciones de ácido-base en determinadas condiciones⁵ y dentro de estas sales farmacéuticas aprobadas comercialmente por la FDA se encuentra la sal esilato o monoetanosulfonato⁶; además también es conocido por una persona de nivel medio versada en la materia que el preformulador, para seleccionar la sal más apropiada para cada formulación, debe tener en cuenta que cada sal presenta diferentes propiedades fisicoquímicas⁷ como la velocidad de disolución, solubilidad, estabilidad, higroscopicidad y grado de toxicidad. Por lo tanto, no es sorprendente en ningún modo para una persona de nivel medio versada en la materia que diferentes sales de un mismo compuesto presenten diferentes propiedades fisicoquímicas, como quiera que es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico. Por otro parte, el documento D1 ya revelaba la capacidad de compuesto 3 - Z - [1 - (4 - (N -((4 - metil - piperazina - 1 - il) - metilcarbonil) - N -metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona de formar sales con ácidos orgánicos.

En consecuencia, el técnico de nivel medio versado en la materia, incluiría esta

4 Handbook Of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, And Use. Ob, Cit. Y FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 19ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA.

5 Stephen M. Lyle. Et Al Journal Of Pharmaceutical Sciences. Vol. 66 No 1 Paginas 002-017. Pharmaceutical Salts. Enero/1977. Página 003, Primer Párrafo.

6 Farmacia Práctica Remington Vol.2. 19ª Edición Editorial Médica Panamericana.

7 Stephen M. Lyle. Et Al Journal Of Pharmaceutical Sciences. Vol 66 No 1. Ob, Cit. Y Farmacia Práctica Remington Vol.2. 19ª Edición Editorial Médica Panamericana.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

característica de las sales farmacéuticas (ampliamente conocida en el campo técnico) al compuesto divulgado en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, razón por lo cual se considera obvia.

7.4. Sobre la respuesta de la solicitante

En relación con los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

Inicia la solicitante afirmando que “[...] la sal cristalina fue caracterizada por medio de diferentes técnicas como son, la difracción de rayos X en polvo (XPRD) o su punto de fusión por medio de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando procedimientos y aparatos estándares” (respuesta al Oficio No. 12864, pág. 2; Fl. 184). Agrega que las mencionadas técnicas al ser estandarizadas y reproducibles pueden permitir que cualquier persona determine “[...] si su producto infringe lo revelado en la reivindicación. Los valores característicos del XRPD son una impresión digital de la estructura cristalina y es muy efectiva para la misma [...]”. (Respuesta al Oficio No. 12864; pág. 2; Fl. 184).

Para concluir su argumento, menciona que “[...] no es posible concluir que dichas técnicas no son válidas para la caracterización del compuesto reivindicado, pues son estas las técnicas conocidas y utilizadas en este campo de la ciencia”. (Respuesta al Oficio No. 12864; pág. 2; Fl. 184).

Teniendo en cuenta lo anterior, esta Oficina determina que respecto a la caracterización de la sal cristalina de la reivindicación 2 se aceptan los argumentos de la solicitante. Sin embargo, es claro que el objeto de la presente solicitud (como lo demuestra la reivindicación 1) es la sal monoétanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona independientemente de la forma cristalina en la que fue obtenida.

Ahora bien, frente a la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, afirma la solicitante que “[...] queremos poner de presente que si bien su despacho objeta la novedad de la presente invención con base en D1, su despacho por otro lado reconoce la novedad de la presente invención con respecto a dicho documento D1 porque menciona, en el estudio de nivel inventivo que la diferencia entre el compuesto reclamado y la especie más cercana allí revelada estriba únicamente en que el grupo de la posición 6 es de tipo etoxycarbonilo, mientras que en el compuesto reivindicado es de tipo metoxycarbonilo”. (Respuesta al Oficio No. 12864; pág. 3; Fl. 185).

Al respecto, se aclara a la solicitante que no se objeta la novedad del compuesto reclamado, debido a que en el estado de la técnica no se encuentra la sal específica reclamada. Sin embargo, el compuesto base 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

indolinona se encontraba divulgado en el documento D1 (compuesto 473, pág. 232) y también su posibilidad de formar sales con ácidos orgánicos (pág. 64). Adicionalmente, la invención carece de nivel inventivo teniendo en cuenta lo divulgado en D1 (el cual revela específicamente el compuesto base y establece su capacidad de formar sales con ácidos orgánicos como el ácido metanosulfónico), máxime cuando el mismo solicitante establece en el folio 83 que el método de obtención del compuesto es el mismo revelado en el documento WO01/27081 (familia del documento D1). Por lo tanto, la formación de la sal monoetanosulfonato para obtener otras propiedades fisicoquímicas se deriva de manera evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica (D1).

En relación con el nivel inventivo de la solicitud bajo estudio, la solicitante menciona que "[...] *queremos poner de presente que las enseñanzas de D1 ó D2 de forma individual o combinadas, no sugieren que la sal específica monoetanosulfonato del compuesto tal y como se reivindica pueda ser utilizada en un medicamento [...]*". (Respuesta al Oficio No. 12864; pág. 3; Fl. 185).

Acerca de la anterior argumentación, este Despacho advierte a la solicitante que las enseñanzas reveladas por los documentos D1 y D2, sugieren que los derivados de las fórmulas Markush allí consignados (como lo es el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4 - metil - piperazina - 1 - il) - metilcarbonil) - N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona) y sus sales farmacéuticas, se pueden formular dentro de sistemas de entrega farmacéuticos, a fin de aprovechar su actividad farmacológica como inhibidores de la proliferación de células endoteliales y tumorales dada su capacidad específica de inhibir el receptor de tirosin-quinasa y el complejo de ciclinas CDKs; misma actividad reclamada para la sal de la presente solicitud sin evidenciarse ninguna ventaja farmacológica respecto a los compuesto divulgados en D1 o D2. Por otro lado, la presente solicitud se limita a señalar la importancia de encontrar una forma alternativa del compuesto divulgado en D1, menos higroscópica, sin que se logre acreditar la superioridad farmacotécnica de las composiciones que contienen la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona en su forma semihidratada o anhidra.

Así mismo, la solicitante asegura que "[...] *se puede concluir que el estado del arte previo no sugiere la presente invención, tal y como se reivindica, porque el estado del arte previo no le enseña a una persona versada en la materia a escoger la sal monoetanosulfonato*". (Respuesta al Oficio No. 12864; pág. 4; Fl. 186).

Adicionalmente, sostiene que "[...] *el hecho que las sales de los compuestos hayan sido aprobadas por la FDA como medicamentos no es una razón suficiente para afectar el nivel inventivo de una sal específica de un compuesto específico que no ha sido*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

enseñado o sugerido por el estado del arte previo". (Respuesta al Oficio No. 12864; pág. 4; Fl. 186).

Frente a lo anterior, se aclara que el estado de la técnica sugiere el compuesto reivindicado en la presente solicitud, porque revela específicamente el compuesto base, así como la posibilidad de que pueda formar sales, específicamente las sales monoetanosulfonato, las cuales ya son conocidas en el campo técnico por ser sales farmacéuticamente aceptables⁸, luego el hecho de que dichas sales se encuentren listadas como aceptadas por la FDA demuestra que una persona de nivel técnico medianamente versada en la materia se vería motivada a formar sales monoetanosulfonato con el fin de mejorar propiedades fisicoquímicas de un compuesto dado, toda vez que son sales de uso farmacéutico. En consecuencia, la obtención de una sal reconocida en el estado de la técnica no puede reclamarse como invención.

Adicionalmente, la solicitante argumenta que:

"[...] revisando los criterios de fondo establecidos por el Consejo de Estado para considerar que las formas cristalinas son patentables, encontramos que los mismos resultan aplicables en el presente caso por las siguientes razones:

Las sales de un compuesto pueden tener propiedades muy diferentes que hacen que el desarrollo de un medicamento sea más o menos difícil y en especial con respecto al efecto de la estabilidad de las sustancias iniciales a varias condiciones ambientales, la estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad en las composiciones finales del medicamento (Esto se explica en el capítulo descriptivo desde la página 2, línea 26 a la página 3, línea 8). La selección de una sal adecuada es algo que no es predecible y en el presente caso no podría ser obvio que la sal monoetanosulfonato del compuesto tuviera unas propiedades ventajosas en el desarrollo de un medicamento (de acuerdo a lo que se manifiesta en la página 3, líneas 15 a 16 del capítulo descriptivo de la presente solicitud que la sal del compuesto no es higroscópica, es más soluble y menos propensa al polimorfismo". (Respuesta al Oficio No. 12864; págs. 5 y 6; Fls. 187 y 188).

En relación con lo anterior, se tiene que la comparación realizada por el solicitante no es relevante en el presente caso, teniendo en cuenta que el fallo señalado corresponde a la forma cristalina III del compuesto sal cálcica de atorvastatina, por lo tanto, el objeto de dicha solicitud es una nueva forma cristalina de una sal ya conocida en el estado de la técnica, lo que constituye un objeto totalmente diferente al de la presente solicitud que reclama la sal monoetanosulfonato de un compuesto ya conocido en el estado de la técnica.

No obstante lo anterior, se debe agregar que frente a las formas cristalinas I, II y IV de la sal cálcica de atorvastatina, y basándose en el concepto emitido por el Dr. José

⁸ Farmacia Práctica Remington Vol.2. 17ª Edición Editorial Médica Panamericana y Handbook of Pharmaceutical salts properties, selection, and use. Página 168 y página 95.
Página 9 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

Antonio Henao Martínez y la declaración del Dr. Stephen R. Byrn, el Consejo de Estado confirmó la decisión de negar el privilegio solicitado debido a que en la solicitud no se demostraron las ventajas inesperadas y sorprendentes asociadas a las formas cristalinas I, II y IV sobre la forma amorfa, situación análoga a la que se da con la presente solicitud, pues tras una revisión detenida de los ensayos presentados, no se encontró en la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil - piperazina - 1-il)-metilcarbonil)- N - metil - amino) - anilino) - 1 - fenil -metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, alguna propiedad ventajosa o efecto inesperado frente a las propiedades del compuesto base ya revelado en el documento D1 sobretodo en lo que tiene que ver con estabilidad. Por otro lado, no es posible afirmar que el obtener sales con propiedades diferentes a las del compuesto base sea algo inesperado, pues precisamente el propósito de la obtención de una sal es modificar las propiedades de los compuestos base.

Por último, la solicitante sostiene que "[j]unto a la anterior argumentación anexamos al presente memorial datos comparativos con respecto a otra sal del compuesto denominada metanosulfonato (o mesilato); la curva de sorción dinámica de vapor (DVS= dynamic vapor sorption) muestra el comportamiento higroscópico del mesilato y el diagrama de difracción de rayos X en polvo (XRPD) y el termo análisis por medio de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) muestran las características de la estructura del cristal. A partir de estos datos, se puede ver que el mesilato es capaz de tomar y perder hasta 12% de agua. Mostrando de esta forma una desventaja de esta sal cristalina al compararla con el monoetanosulfonato (o esilato, el cual toma y pierde solamente el 1% de agua), debido a que la red del cristal cambia es más probable cuando el cristal es higroscópico. Además, los datos de XRPD y DSC muestran que para el mesilato, se está en presencia de una forma compleja polimórfica en el cristal, lo cual es claramente una desventaja cuando se compara con el esilato, el cual es altamente cristalino tal y como puede observar en los datos de la solicitud así como los anexos y los datos de la respuesta a la anterior acción oficial". (Respuesta al Oficio No. 12864; pág. 6; Fl. 188).

En relación con lo datos comparativos allegados, esta Oficina determina que éstos no evidencian nada acerca de las ventajas o propiedades inesperadas de la sal esilato reclamada, ya que lo único que demuestran es que otra sal (mesilato) del compuesto existe en diferentes formas cristalinas y que una de esas formas cristalinas en forma anhidra puede absorber hasta un 12% de humedad del ambiente. Como es bien conocido en el campo técnico, diferentes sales de un mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas y por tal razón, como tarea rutinaria, se prueba entre diferentes sales del compuesto para encontrar la más adecuada⁹. Además, si las propiedades ventajosas reclamadas del compuesto se están señalando sobre el compuesto base revelado en la anterioridad D1, lo que se

⁹ Handbook of pharmaceutical salts, properties, selection, and use. Ob. cit., págs., 94 96 y capítulo 6.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 12324

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-017115

esperaría sería una comparación con tal compuesto y no con otra sal de dicho compuesto, como lo hace el solicitante.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

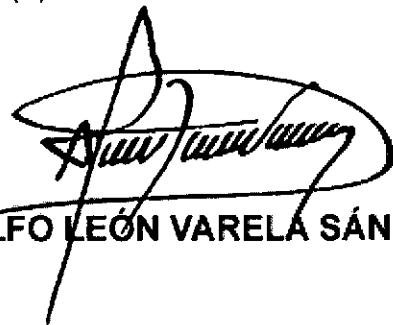
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "MONOETANOSULFONATO DE 3-Z-[1-(4-(N-((4-METIL-PIPERAZINA-1-IL)-METILCARBONIL) -N- METIL-AMINO) -ANILINO) -1-FENIL -METILEN] -6-METOXICARBONIL-2-INDOLINONA Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 29 Feb 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


ADOLFO LEÓN VARELA SÁNCHEZ

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

Elaboró: Andres Casas Santofimio ✓
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓