

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 48767
Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. N° 05-12770

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 11 de febrero del 2005 con el N° 05012770-00000000, la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Les Laboratoires Servier, presentó la solicitud de patente de invención titulada "NUEVO PROCESO PARA LA SINTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA DE AGOMELATINA Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN".

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 567 del 31 de agosto del 2006, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6887 y notificado por fijación en lista el 18 de junio del 2009 se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 100 a 102 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 05-012770-00008-0000 del 26 de octubre del 2009, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 18 (Fls. 128 a 135) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "[l]os países miembros 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."

48767

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 48767

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. N° 05-12770

5.1. Objeto de la invención.

La solicitud está referida a un proceso para las síntesis industriales de agomelatina o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)-etil]-acetamida de fórmula (I) (ver folio: 10). También se relaciona con la forma II de agomelatina, un proceso para su preparación y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

De acuerdo con la descripción, la agomelatina es un agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y es un agonista del receptor 5-HT_{2c}, por lo tanto, tiene actividad en el sistema nervioso central (SNC) más específicamente en el tratamiento de depresión severa, desórdenes efectivos estacionales, desórdenes del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga resultante del "jetlag", desórdenes del apetito y obesidad.

5.2. Determinación del estado de la técnica.

Considerando que la fecha de presentación de la solicitud prioritaria es el día 13 de febrero del 2004, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a aquella.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición dada por el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"El estado de la técnica comprenderá 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. Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40"*.

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos relacionados con la materia:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. **48767**

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. N° 05-12770

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0447285	Nouveaux dérivés à structure naphthalénique, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent	18 de septiembre de 1991
D2	Artículo	"N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, a potent melatonin analog"	1994
D3	Libro	Farmacia de Remington	1995

5.3. Evaluación de los requisitos de patentabilidad.

Conforme a lo dispuesto por el artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Para tal efecto, la Oficina estudia el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante como respuesta al requerimiento efectuado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486, el cual está conformado por 18 reivindicaciones visibles a folios 128 a 135 del expediente administrativo, el cual es aceptado, toda vez que no constituye una ampliación de la materia contenido en la solicitud original.

5.3.1. Evaluación del Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:

"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."

La presente solicitud de patente reivindica lo siguiente:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 4 8 7 6 7

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. N° 05-12770

-Forma cristalina (II) de agomelatina de fórmula I, caracterizada por los parámetros que aparecen en el folio 134.

-Composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo la forma cristalina (II) de agomelatina de acuerdo con la reivindicación 15.

La anterioridad EP 0447285 se relaciona con derivados de naftaleno, entre los que se encuentra el compuesto agomelatina. Allí se muestra un rango de punto de fusión de 109 a 110°C de este compuesto. (Fls. 141 y 142)

El artículo de TINANT, B. ET AL se refiere a una investigación sobre cuatro moléculas cristalinas de agomelatina que son muy similares entre si. La conformación de la cadena más larga de agomelatina es diferente de la conformación de la neurohormona melatonina. Este documento revela la existencia de una forma cristalina de agomelatina, que ha sido plenamente identificada mediante la técnica de difracción de rayos X. (Fls. 117 a 120)

El libro "Farmacia de Remington" señala principios básicos de cristales y de polimorfismo y también menciona las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados, entre las cuales están los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO); concretamente se refiere a una de las técnicas utilizadas en el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Allí también se explica que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X, los cuales pueden ser muy útiles para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas en la industria farmacéutica, para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos. (Fls. 143 a 149)

De igual modo, se dice que la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación. En los últimos años los estudios de rayos X se han acoplado con enfoques gráficos y cuantitativos computarizados de la relación estructura-actividad en un diseño de fármacos asistido por computador (Fls. 143 a 145, pág. 230 a 235)

En esta misma referencia se explica que la tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Una vez demostrado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes y una de ellas es la difracción de polvo con rayos X. (Fl. 147)

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 48767
Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. N° 05-12770

Cuando se ha determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. El disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal (Fl. 148).

Es ampliamente conocido que la cristalización de un polimorfo específico, empieza por la formación de un núcleo, que será el que determina la forma del subsecuente crecimiento cristalino. Teóricamente, en una solución supersaturada se encuentran los núcleos de todos los posibles polimorfos de la sustancia, entonces la cristalización se dará por procesos competitivos; de acuerdo con lo anterior, en condiciones de súper saturación, la primera forma en cristalizar es la termodinámicamente menos estable (la más soluble), esta forma subsecuentemente se disuelve y se transforma en una más estable, el ciclo continúa hasta que solamente el polimorfo termodinámicamente más estable (menos soluble) permanezca.

La implicación práctica de lo anterior es la posibilidad teórica de aislar todos los diferentes polimorfos de un compuesto dado, a diferentes niveles de saturación de una solución, claro está, teniendo el control sobre el proceso de cristalización. Teniendo en cuenta que la súper saturación es un factor definitivo en la cristalización polimórfica, igualmente el solvente puede jugar un factor determinante, que no es de naturaleza termodinámica sino cinética.

Es sabido por una persona medianamente versada en la materia que todos los ensayos y análisis realizados a una molécula arrojan datos interesantes que pueden ayudar, en el caso específico, a hacer de un fármaco un compuesto más estable para así poderlo incorporar en una formulación farmacéutica. Es decir, las propiedades encontradas a un compuesto conocido después de experimentar, ayudan a buscar el polimorfo más estable, la sal más estable o el polimorfo de la sal más estable. Este proceso de experimentación, aún cuando puede ser dispendioso y puede conllevar una inversión importante en esfuerzos económicos y de tiempo, forma parte de lo que debe realizar el investigador en el laboratorio, después de obtenida una molécula.

En la descripción de la solicitud no se demuestra que la forma II de agomelatina tenga alguna propiedad mejorada, como por ejemplo la higroscopicidad, ni que esto redunde en mejoras en la relación dosis-efecto, eficacia y potencia del fármaco, ni mejoras en especificidad, biodisponibilidad y demás factores farmacocinéticos; de igual manera, se observa que el valor del punto de fusión de la forma II de agomelatina (108°C, Fl. 34) es bastante cercano al que se revela en el documento D2, cayendo en el margen de error de este tipo de mediciones, lo que demuestra que la forma cristalina de la presente solicitud

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 48767

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. N° 05-12770

puede formar parte de la investigación revelada en D2.

Además, puesto que D1-D2, D2-D3 divulgaban previamente formas cristalinas de agomelatina (Fls. 117 a 120, 141 a 149), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de las reivindicaciones 15 a 18 de esta solicitud: forma cristalina II de agomelatina; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos documentos.

Por lo anterior, las reivindicaciones 15 a 18 visibles a folios 134 y 135 del expediente administrativo, no cumplen con el requisito de nivel inventivo de que trata el artículo 14 de la Decisión 486, por tal razón, no hay lugar a conceder para ellas el privilegio de patente solicitado.

5.3.2. Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria, la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios”*.

La materia de esta solicitud es susceptible de aplicación industrial, tal como lo establece el artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, porque se encuentra dentro de los parámetros que determina dicha disposición.

SEXTO: Que de acuerdo con lo expuesto, en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral quinto de la presente resolución, las reivindicaciones 1 a 14 contenidas en los folios 128 a 133, en razón a que cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de que trata el artículo 14 de la Decisión 486; así mismo, se niega el privilegio de patente solicitado para las reivindicaciones 15 a 18 de los folios 134 y 135, por carecer de nivel inventivo como se explicó anteriormente.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: **“PROCESO PARA LA SINTESIS DE AGOMELATINA MEDIANTE LA CONDENSACIÓN DE UN COMPUESTO CIANO CON 7-METOXI-TETRALONA, Y EL COMPUESTO (7-METOXI-3,4-DIHIDRO-1-NAFTALENIL)-ACETONITRILO QUE ES INTERMEDIARIO EN DICHA SINTESIS”**.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 4 8 7 6 7

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. N° 05-12770

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**" PROCESO PARA LA SINTESIS DE AGOMELATINA MEDIANTE LA
CONDENSACIÓN DE UN COMPUESTO CIANO CON 7-METOXI-TETRALONA, Y EL
COMPUESTO (7-METOXI-3,4-DIHIDRO-1-NAFTALENIL)-ACETONITRILO QUE ES
INTERMEDIARIO EN DICHA SINTESIS "**

Clasificación IPC: A 61 K 31/165.

Reivindicaciones: 1 a 14 **Folios:** 128 a 133.

Titular: LES LABORATOIRES SERVIER.

Domicilio: Courbevoie Cedex, Francia .

Inventores: Jean-Claude Souvie, Isaac González Blanco, Gilles Thominet,
Genevieve Chapuis, Stéphane Horvath y Gérard Damien.

Prioridad N°: 04.01439 **Fecha:** 13 de febrero del 2004 **País:** FR.

Vigente desde: 11 de febrero del 2005 **Hasta:** 11 de febrero del 2025

ARTICULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención solicitada para las reivindicaciones 15 a 18 contenidas en los folios 134 y 135 del expediente administrativo, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO CUARTO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 48767

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. N° 05-12770

ARTICULO QUINTO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Les Laboratoires Servier, 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 cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE 15 SET. 2010
Dada en Bogotá, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 N° 72 – 35.
Bogotá D.C.

202021