

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 11 de febrero de 2005 con el N° 05-012770-00000-0000, 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 SÍNTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA DE AGOMELATINA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS 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 de 2006, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 20463 y notificado por fijación en lista el 29 de diciembre de 2011 se requirió a la 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 208 a 217 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 05-012770-00021-0002 del 22 de marzo de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 16 (Fls. 227 a 231) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera 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."*

5.1. Objeto de la invención.

El objeto de la presente solicitud consiste en obtener una forma cristalina de agomelatina que exhiba características valiosas en términos de filtración y facilidad de formulación. La

Página 1 de 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247
Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

solución propuesta por la presente solicitud consiste en condensar directamente un compuesto ciano con el compuesto 7-metoxi-1-tertralona (III) y que el compuesto (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo obtenido del compuesto III se haga de una manera reproducible y sin la necesidad de purificación laboriosa. También proporciona la forma cristalina II de agomelatina.

5.2. Determinación del estado de la técnica.

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

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	TITAN, BERNARD ET AL, acta crystallographic section C: Crystal Structure Communications, C506, 907-10 coden: ACSCEE; ISSN: 0108-2701	N-[2-(7-metoxi-1-naphylethyl)acetamide, a potent melatonin analog.	1994
D3	Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana paginas 230-235, 245 tomo I y páginas 2226 a 2231	PREFORMULACIÓN. Polimorfismo	1995

D2 (folios 117 a 120) enseña una forma cristalina del compuesto agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil] acetamida.

D3 (folios 143-149) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

5.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

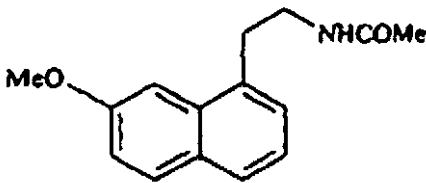
RESOLUCIÓN No: 30247
Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

"[s]e 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 reivindicación 15 reclama "Una forma cristalina (II) de agomelatina de fórmula (I), caracterizada por los siguientes parámetros obtenidos de un diagrama de polvo obtenido utilizando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 que tiene un rango angular 2θ de 3°-90°, un paso de 0.01° y 30s por paso (fl. 231)"



La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 15, y las reveladas en D2 y D3 que representan el estado de la técnica:

Características esenciales de la solicitud	D2	D3
Forma cristalina (II) de agomelatina	Forma cristalina de agomelatina	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de los elementos o compuestos para cristalizar en más de un sistema cristalino.
Caracterizado por los siguientes parámetros obtenidos de un diagrama de polvo obtenido utilizando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 que tiene un rango angular 2θ de 3°-90°, un paso de 0.01° y 30s por paso. - Capa de cristal monoclinico - Parámetros de capa: a = 20.0903 Å, b=	Parámetros obtenidos de un diagrama de polvo como se define en el folio 118	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos X es un método convencional.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247
Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

9.3194 Å, c = 15, 4796 Å, β = 108.667°. - Grupo espacial: P2₁/n - Número de moléculas en la celda unitaria: 8 - Volumen de celda unitaria: V celda unitaria= 2746.742 Å³ - Densidad: d=1,13 g/cm³		
---	--	--

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

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

1. Determinar el arte previo más cercano.

2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

3. Determinar el efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

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

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

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

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

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

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

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

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

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (fls. 117 a 120) el cual enseña una forma cristalina del compuesto agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida.

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

La solicitud se diferencia de D2 en que la forma cristalina del compuesto agomelatina presenta unos parámetros obtenidos mediante la técnica de difracción de rayos (fl. 231), diferentes a los de la anterioridad (fl. 118)

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

Según la descripción de la solicitud, el efecto técnico que logra esta diferencia consiste en que la nueva forma cristalina de agomelatina, presenta características ventajosas para ser utilizadas en los procesos de preparación de formas farmacéuticas y además es lo suficientemente estable para posibilitar el almacenamiento prolongado de productos para administración vía oral.

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

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener otra forma cristalina

Página 5 de 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

de agomelatina que presente características ventajosas para ser utilizada en los procesos de preparación de formas farmacéuticas y, además, que sea lo suficientemente estable para posibilitar el almacenamiento prolongado de productos para administración vía oral.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

Según la descripción de la solicitud, se plantean las ventajas de la nueva forma cristalina relacionadas en cuanto a su uso en los procesos de preparación de formas farmacéuticas y además que es lo suficientemente estable para posibilitar el almacenamiento prolongado (fls. 28 y 29). Según los argumentos del solicitante presentados en los folios 170 a 171 la forma cristalina reivindicada presenta una estabilidad elevada en comparación con la forma cristalina ya conocida en el estado del arte en donde se dice que se realizaron ensayos de calorimetría diferencial de barrido con el fin de comparar la nueva forma cristalina II de la solicitud con la del estado del arte. Dichos ensayos mostraron que la energía de fusión para la forma cristalina de D2 es de 5639J/g, lo que significa según el solicitante que la nueva forma es más estable.

Sin embargo, es posible concluir que los datos presentados no demuestran una mayor estabilidad del polimorfo reclamado con respecto al polimorfo ya conocido en el estado de la técnica (D2), ya que para ello no sólo es necesario contar con la información correspondiente a las energías de fusión, sino que adicionalmente se debe tener en cuenta otros factores como por ejemplo el cambio de capacidades calóricas en el punto de fusión y ΔS o los datos de energía libre (G del polimorfo reclamado) y (G del polimorfo ya conocido en el estado de la técnica) para calcular $\Delta G = (G \text{ del polimorfo reclamado}) - (G \text{ del polimorfo ya conocido en el estado de la técnica})$ y sólo así se podría concluir que el polimorfo reclamado es más estable que el polimorfo del estado de la técnica, en la medida que $\Delta G < 0^1$ y (folio 149 columnas 2 y 3 de D3).

Por lo tanto, los datos presentados sólo permiten concluir que el polimorfo reclamado tiene una energía de fusión menor que la energía de fusión del polimorfo conocido en D2, pero sólo con este dato no se puede concluir que el polimorfo de la actual solicitud sea más estable, ni tampoco que sea más ventajoso para ser utilizada en los procesos de preparación de formas farmacéuticas, por lo cual no es posible afirmar que el problema técnico fue resuelto.

¹ Rodríguez Silvia et al. Relación de Estabilidad Termodinámica Relativa entre polimorfos de Glibenclamida. Acta Farm. Bonaerense 23 (2): 169-75 (2004). Folios 204 a 207.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

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

El documento D3 (fls. 143 a 149) describe una manera de solucionar el problema técnico objetivo porque enseña que el desarrollo de polimorfos (formas cristalinas de un mismo compuesto) es una práctica habitual en los estudios de preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad entre otras. También enseña que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, "método de preparación de cada forma", efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (fl. 147 col. 3 y 4) y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, "existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes, en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se puede preparar cada una de ellas", para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporarlas en las formas posológicas (fl. 147, col. 4 y fl. 148, col. 3).

Por lo tanto, para la persona medianamente versada en la materia en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir en vista de D2 y D3, habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre el polimorfismo divulgado en D3 al compuesto de agomelatina (del cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de cristalizar según D2) y adicionalmente aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio² le resultaría obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar la preparación de la forma cristalina (II), más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales (cristalización) por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales en la reacción como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc., con el fin de obtener la forma cristalina de agomelatina reivindicada.

Por lo cual la forma cristalina de la reivindicación 15 y la composición que la contiene de de la reivindicación 16, se consideran obvias para la persona medianamente versada en la materia y carecen de nivel inventivo.

² Helman José, farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág. 1103 a 1143.
Página 7 de 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

Por otra parte, en relación con los argumentos presentados por el solicitante, esta Superintendencia se permite aclarar que el arte previo correspondiente a D2 y D3 si revela sugerencias y enseñanzas claras y suficientes para la persona versada en la materia que lo llevan a obtener el polimorfo objeto de la reivindicación 15 y las composiciones que los contienen de la reivindicación 16, según las razones expuestas en la evaluación de nivel inventivo. Contrario a las afirmaciones del solicitante las enseñanzas de D3 no carecen de validez, ya que dicho documento corresponde a un texto técnico ampliamente reconocido y aceptado en el sector farmacéutico que divulga de manera suficiente la importancia de incluir rigurosos trabajos en los estudios de preformulación, para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, "método de preparación de cada forma", efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (fl. 147 col. 3 y 4), esto es por lo tanto una motivación suficiente para que la persona medianamente versada en la materia establezca las diversas estructuras polimórficas de la agomelatina aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica disponible³.

Finalmente, esta Superintendencia comprende que los parámetros de la estructura cristalina de agomelatina revelados en el estado del arte difieren de los parámetros de la presente solicitud, y es por ello que no se ha establecido afectación en relación con la novedad del polimorfo reclamado y la composición farmacéutica que lo contiene; sin embargo, se mantiene la afectación con relación a la falta de nivel inventivo. En relación con los parámetros de estabilidad presentados por el solicitante en su respuesta (fl. 223), estas tablas sólo divulgan el comportamiento de la forma cristalina (II) de agomelatina, y no se presenta una comparación con la forma cristalina conocida en el estado de la técnica, por lo que no es posible concluir que el cristal reclamado posea una mayor estabilidad como lo afirma el solicitante y por lo tanto carece de un efecto técnico sorprendente o inesperado.

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 227 a 231, en razón a que cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de que trata el artículo 14 de la Decisión 486; asimismo, se niega el privilegio de patente solicitado para las reivindicaciones 15 y 16 del folio 231 por carecer de nivel inventivo como se explicó anteriormente.

3 Idem 2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE LA FORMA CRISTALINA (II) DE AGOMELATINA".

RESUELVE:

ARTÍCULO 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 SÍNTESIS DE LA FORMA CRISTALINA (II) DE AGOMELATINA "

Clasificación IPC: A61 K31/165.

Reivindicaciones: 1 a 14 **Folios:** 227 a 231.

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 de 2005 **Hasta:** 11 de febrero de 2025

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención solicitada para las reivindicaciones 15 y 16 contenidas en el folio 231 del expediente administrativo, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTÍCULO 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.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30247

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. No. 05-012770

ARTÍCULO 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 CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 15 May 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

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

Elaboró: Emilse Cano Urrego ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓