

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5929

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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 numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 30247 del 15 de mayo de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio concedió parcialmente patente de invención a la creación titulada: "PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE LA FORMA CRISTALINA (II) DE AGOMELATINA", con fundamento en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio cumplió con los requisitos de patentabilidad.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 26 de junio de 2012 con el N° 05-012770 00024 0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, por intermedio de apoderado interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Manifiesta la recurrente que "si bien es cierto que a partir del estado de la técnica se conoce que algunos compuestos pueden tener varias formas cristalinas, es importante resaltar que no se había divulgado con anterioridad la forma cristalina acá reivindicada. Con respecto al libro 'Remington farmacia' (D3), deseamos poner de presente que dicho documento enseña de forma general la importancia de obtener formas cristalinas estables de los compuestos de interés farmacéutico para obtener materia prima aceptable para ser adaptada a composiciones farmacéuticas y la obtención de los diferentes polimorfos mediante solvente. Sin embargo, no se revelan los cristales reivindicados en la presente solicitud y/o condiciones de proceso específicas para obtener dichos cristales."

Señala a continuación que "para comprobar si un compuesto determinado presenta formas cristalinas, se deben plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrió durante el desarrollo de la invención reclamada. De modo que, enseñanzas generales como las reveladas en D3 carecen de total validez desde el punto de vista técnico, pues no solamente son vagas sino que pueden llegar a constituir ciencia ficción (sic) y por tanto, las mismas no pueden impedir la patentabilidad de creaciones que tengan la entidad de una invención, en la medida que no anticipan científicamente la solución a un problema técnico."

Considera que "a pesar de que D2 se refiere a una forma cristalina del compuesto de agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida (la cual es distinta a la forma cristalina acá reivindicada y presenta características ventajosas) y D3 revela la importancia de obtener estructuras cristalinas, debido a que dichos documentos no

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5929

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. No. 05-012770

enseñan ni sugieren como obtener la estructura cristalina específica acá reivindicada y/o las características técnicas de la misma es claro que a partir de las enseñanzas reveladas en dichos documentos no es posible obtener de manera obvia u evidente (sic) la presente solicitud..."

Por lo tanto, concluye, "no es suficiente saber que la cristalización es posible, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin."

Argumenta, además, que "El (los) arreglo(s) cristalino(s) específico(s) y el número de arreglos posibles de un polimorfo no son predecibles. Aún cuando la persona medianamente versada en la materia predijera que el polimorfo de cierta sustancia existe, no hay una enseñanza o sugerencia general en el arte que permita predecir cómo obtener un polimorfo particular. Cabe anotar que aún en nuestros días no existe un método específico para realizar dicha tarea y tampoco para identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo particular antes de ser identificado."

Por otra parte precisa que "la forma cristalina acá reivindicada se puede obtener de manera reproducible y muestra buenas propiedades de estabilidad. A continuación, se presentan estudios de estabilidad de la forma cristalina reivindicada, con los cuales se demuestran que dicha forma cristalina presenta parámetros de estabilidad reproducibles y mejorados..." (Ver folios 251 y 252)

Agrega que "Los resultados... muestran que bajo condiciones usuales de temperatura y humedad, la nueva forma cristalina reivindicada es estable y que sus propiedades permanecen inalteradas luego de 3 años, de modo que no se necesitan cuidados especiales para las formulaciones durante el almacenamiento del principio activo. Asimismo, vale la pena resaltar nuevamente 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 (D2). Dichos ensayos mostraron que la energía de fusión para la forma cristalina de D2 es de 5639 J/g, mientras que para la forma cristalina II de la presente solicitud es de 126.3 J/g, lo que significa que la nueva forma es más estable que la forma revelada anteriormente en D2. En consecuencia, consideramos que la mejoría en la estabilidad de la nueva forma cristalina de la presente solicitud no confiere mejores características en cuanto a la seguridad del uso del compuesto como fármaco, sino que además proporciona una ventaja adicional con respecto a los pasos de escalado para propósitos de producción a nivel industrial".

La recurrente concluye que "la nueva forma cristalina de la presente solicitud presenta ventajas técnicas sorprendentes, como lo es que pueda ser usada para la ampliación y producción a nivel industrial, debido a que el proceso para la obtención de dicha nueva forma cristalina es un proceso industrial que permite la obtención del fármaco a gran escala, bajo condiciones reproducibles, y cumpliendo los requerimientos impuestos por

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5929

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. No. 05-012770

las autoridades de la salud."

Finalmente, manifiesta que *"la presente invención fue otorgada por la oficina de patentes de Argentina, Europa, Estados Unidos, México, Australia, Eurasiática y China respectivamente"*.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Con relación a la manifestación de que no se había divulgado con anterioridad la forma cristalina acá reivindicada y que el libro 'Remington farmacia' (D3), *"enseña de forma general la importancia de obtener formas cristalinas estables de los compuestos de interés farmacéutico para obtener materia prima aceptable para ser adaptada a composiciones farmacéuticas y la obtención de los diferentes polimorfos mediante solvente."*, pero no revela los cristales reivindicados en la presente solicitud, tampoco las condiciones de proceso específicas para obtener dichos cristales, conviene señalar que, precisamente, teniendo en cuenta que la forma cristalina reclamada no se encontraba revelada con anterioridad en el estado de la técnica, el análisis de patentabilidad se hizo en cuanto al nivel inventivo, hecho que corrobora que se aceptó la novedad de la forma cristalina (II) de agomelatina reivindicada.

Por otro lado, contrario a las afirmaciones del recurrente, las enseñanzas del documento 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 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, columnas 3 y 4), esto es, por lo tanto, una motivación suficiente para que la persona normalmente 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 disponible¹

En cuanto se refiere a que los documentos antecedentes D2 y D3 *"no enseñan ni sugieren como obtener la estructura cristalina específica acá reivindicada y/o las características técnicas de la misma es claro que a partir de las enseñanzas reveladas en dichos documentos no es posible obtener de manera obvia u evidente la presente solicitud..."*, se aclara que el documento D2 claramente establece que el compuesto agomelatina tiene la capacidad de cristalizar y por lo tanto es una propiedad inherente a

¹ Helman José, farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Pág. 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5929

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. No. 05-012770

dicha molécula. Por tal motivo, la persona normalmente versada en la materia al poseer el conocimiento sobre polimorfismo revelado en el documento D3 y que este se presenta ampliamente en los compuestos con actividad farmacéutica (fenómeno ya conocido para la agomelatina según el documento D2), es obvio que realice pruebas y ensayos sistemáticos (durante la recrystalización o cristalización), con el objetivo estricto de buscar las diferentes configuraciones cristalinas que se pueden presentar para una misma sustancia de acuerdo a las condiciones experimentales. Sin embargo, el resultado obtenido es inherente a la naturaleza del compuesto (folio 147 columnas 3 y 4). Adicionalmente, el documento D3 divulga que una vez el preformulador establece que la molécula presenta formas cristalinas diferentes (polimorfismo), existen procedimientos con los cuales el preformulador puede prepararles en cantidades más grandes y en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas (folio 148, columna 3).

Ahora bien, esta Oficina no deja de reconocer que el establecimiento de dichas condiciones requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica; sin embargo, la especificación y control de factores como el solvente y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación de la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento, entre otras, resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química²

En cuanto al argumento según el cual los arreglos cristalinos específicos y el número de arreglos posibles de un polimorfo no son predecibles, y *"Aún cuando la persona medianamente versada en la materia predijera que el polimorfo de cierta sustancia existe, no hay una enseñanza o sugerencia general en el arte que permita predecir cómo obtener un polimorfo particular."*, cabe advertir que en el estado de la técnica existen diferentes métodos para determinar posibles formas polimórficas de un compuesto, tales como los divulgados en el documento D2 (Pág. 2227), Examples of successful crystal structure prediction: polymorphs of primidone and progesterone, International journal of pharmaceuticals, 177 (1999) 231-245)) y A first-principles computation of the low-energy polymorphic forms of the acetic acid cristal. A test of the atom-atom force field predictions. J. Phys. Chem. B 2001, 105, 1710-1719 y el documento D3 establece que existen procedimientos por los cuales el preformulador (persona del oficio normalmente versada en la materia) puede preparar los polimorfos de un mismo compuesto (en este caso aplicable a la agomelatina) para luego caracterizarlos por métodos convencionales tales como el patrón de difracción de rayos X y posteriormente determinar el desempeño de cada uno de los polimorfos obtenidos en relación con propiedades tales como higroscopicidad y estabilidad, es un trabajo de rutina dentro del ámbito farmacéutico (Págs. 2227 y 2228).

²Ibidem¹.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5929

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. No. 05-012770

Adicionalmente, el documento D3 enseña que el polimorfismo es una tarea rutinaria en el campo farmacéutico y que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos, entre los parámetros que se investigan como rutina figuran: i) la cantidad de polimorfos que pueden llegar a configurarse, ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, iii) 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 (Pág. 2227).

Por lo anterior, se considera que el estado de la técnica proporciona información suficiente para que la persona versada en la materia pueda producir la forma cristalina (II) de agomelatina objeto de la presente solicitud. Este Despacho reconoce que el establecimiento de la condiciones necesarias para obtener una forma cristalina, requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica; sin embargo, la especificación y control de factores como el solvente y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación de la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento, entre otras, resultan ser destrezas básicas para cualquier persona formación en química³.

En cuanto se refiere a que la forma cristalina acá reivindicada se puede obtener de manera reproducible y muestra buenas propiedades de estabilidad, además según los estudios de estabilidad se demuestra que dicha forma cristalina presenta parámetros de estabilidad reproducibles y mejorados, resulta pertinente aclarar, en primer lugar, en relación con los parámetros de estabilidad presentados por el solicitante (Fl. 223), que dichas 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.

Por otro lado, respecto a los datos de energía de fusión, es posible concluir que dichos datos no demuestran de ninguna manera 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 $\Delta G \leq 0$ ⁴ y por lo

³ Ibidem¹.

⁴ Rodríguez Silvia et al. Relación de estabilidad termodinámica relativa entre polimorfos de
Página 5 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5929

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. No. 05-012770

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 utilizado en los procesos de preparación de formas farmacéuticas, por lo tanto no es posible afirmar que el problema técnico fue resuelto.

Con relación al argumento según el cual la forma cristalina de la presente solicitud *"presenta ventajas técnicas sorprendentes, como lo es que pueda ser usada para la ampliación y producción a nivel industrial, debido a que el proceso para la obtención de dicha nueva forma cristalina es un proceso industrial que permite la obtención del fármaco a gran escala,..."* se aclara que en el presente caso no se analiza el nivel inventivo del proceso de obtención de la forma cristalina (II) reclamada de agomelatina, sino de la forma cristalina como tal, para la cual ya se demostró que no presenta nivel inventivo y para la cual no se demuestra que posea alguna ventaja o efecto técnico inesperado sobre la forma ya conocida.

Finalmente, en cuanto se refiere al hecho de haberse concedido patente para la misma invención que se estudia en otros países y con relación al principio de independencia de las patentes, al realizarse el examen de patentabilidad por las distintas Oficinas, cabe traer a colación lo manifestado por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el sentido que *"El sistema de otorgamiento de patentes que se adoptó en la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas Competentes en cada País Miembro. Dicha actividad, que aunque de manera general se encuentra regulada por la normativa comunitaria, deja a salvo la mencionada independencia..."* (Proceso 51-IP-2008)

En este caso el Título II de la Decisión 486 denominado "De las patentes de invención" regula el procedimiento para la obtención de una patente y deja en cabeza de las Oficinas Nacionales Competentes el trámite de la solicitud y el correspondiente examen de patentabilidad.

Según lo expuesto por el Tribunal en el mencionado proceso, el hecho de concederse patente en otro país, miembro o no de la Comunidad Andina, *"no significa que indefectiblemente se deba conceder dicha patente de invención en otro País Miembro, ..."*, puesto que son las Oficinas Competentes las que deben decidir sobre la patentabilidad *"sin estar atadas a lo decidido por otra Oficina de patentes"*.

También considera el Tribunal que la Oficina de patentes *"tiene la obligación en cada caso de hacer un análisis de patentabilidad de conformidad con la normativa vigente y teniendo en cuenta los aspectos y pruebas que obran en cada trámite..."*, lo que

Glibenclamida. Acta Farm. Bonaerense 23 (2): 169-75 (2004). Fls. 204 a 207.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5929

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. No. 05-012770

efectivamente se hizo en este caso. Como se demostró, la forma cristalina reclamada no tiene nivel inventivo frente a lo que ya enseñaba el estado de la técnica, representado por los documentos D2 y D3.

Por todo lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio comprendido en las reivindicaciones 15 y 16 no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 30247 del 15 de mayo de 2012, por medio de la cual se concedió parcialmente una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, en su calidad de solicitante, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por cuanto está agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 25 Feb 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



JOSE LUIS LONDONO FERNANDEZ

Doctora
Luz Clemencia de Páez
cavelier@cavelier.com

Elaboró: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓