

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

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 ante esta Superintendencia el 26 de julio de 2006, con el No. 06 - 73254, por la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de la sociedad MERCK SHARP & DOHME LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN AGONISTA DE GABA_A", que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB2005/000288 del 28 de enero de 2005.

SEGUNDO: Que una vez efectuado el examen de forma, en cuanto los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, 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. 212, notificado el 8 de enero de 2010, y Oficio No. 8193, notificado el 25 de junio de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la solicitud así como a la ausencia de nivel inventivo.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 5 de abril de 2010 y 21 de septiembre de 2010, atendió de forma oportuna los requerimientos efectuados a la solicitud y presentó aclaraciones. Así mismo, con el escrito del 21 de septiembre la solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio (Fl. 164 y 165), el cual se ajustó a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la 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". 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 12, contenidas en los folios 164 y 165, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

La invención revela dos nuevos monohidratos cristalinos y dos nuevos anhidratos cristalinos de gaboxadol (4, 5, 6,7 –tetrahidroisoxazolo [5,4-c] piridin-3-ol) junto con los procedimientos para prepararlos.

El agente gaboxadol es un conocido agonista del receptor GABA_A utilizado en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, tales como epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y corea de Huntington. Así mismo, se ha señalado que las sales convencionales de gaboxadol ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas de fabricación de comprimidos por lo que existía la necesidad de diseñar formas novedosas de gaboxadol para fabricar formulaciones de dosificación oral.

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud y el escrito allegado por la solicitante el día 5 de abril de 2010, el problema técnico consiste en que el uso de sales de adición de ácidos de gaboxadol, tales como clorhidrato, en la fabricación de formas de dosificación orales farmacéuticas, como es el caso de los comprimidos, ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas y equipamiento convencionales.

La solución que plantea la solicitante, consiste en el diseño de sustancias polimórficas monohidratadas y anhidratadas de gaboxadol en su forma de base libre en cuatro ordenamientos diferentes, tipo (I) y (II). El efecto técnico consiste en que el monohidrato de gaboxadol de la forma (II) resulta termodinámicamente mucho más estable que el monohidrato de la forma (I), por lo que la forma (II) es la preferida para uso farmacéutica. Así mismo, el monohidrato de forma (I) presenta un perfil térmico más seguro, de acuerdo con los estudios de descomposición química (ver folios 41 y 42 de la memoria descriptiva).

6.2 Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 30 de enero del 2004, que corresponde a la solicitud británica No. 0402118.4. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 171 del expediente en estudio.

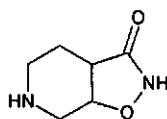
6.2.2. Documentos del estado de la técnica

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

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP0000338	<i>"Isoxazolo(5,4-c)pyridine derivatives, their preparation and pharmaceutical compositions containing them"</i>	24 - 01 - 1979
D2	Artículo 1	<i>"Pharmaceutical hydrates"</i>	1995
D3	Artículo 2	<i>"Synthesis and pharmacological assessment of derivatives of isoxazolo[4,5-d]pyrimidine"</i>	02 - 01 - 2004
D4	WO0240009	<i>"Gaba enhancers in the treatment of diseases relating to reduced neurosteroid activity"</i>	23 - 05 - 2002

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento EP0000338 (en adelante llamado D1) es el primer documento técnico que hace referencia al compuesto gaboxadol como agente farmacológicamente activo. De la misma manera, señala la posibilidad de que el compuesto forme sales de adición y precisa su estructura molecular de la siguiente manera:



El documento *"Pharmaceutical hydrates"* (en adelante llamado D2) presenta una revisión detallada sobre las propiedades de estado de los hidratos farmacéuticos, su importancia y la forma como se debe proceder a estudiar sus propiedades, recurriendo a la utilización de varias técnicas que permiten dilucidar su

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

comportamiento y actividad termodinámica. Así mismo, señala la importancia de dicho fenómeno e indica que se trata de una propiedad de estado sólido de las moléculas. De otro lado, D2 también indica que se debe determinar cómo se modifica la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, estabilidad física y estabilidad química para concluir que puedan llegar a presentar un comportamiento farmacéutico superior a la base. Por último, D2 presenta un árbol de decisión en el que se precisan las técnicas que se deben aplicar para identificar de forma inequívoca un material hidratado.

El documento *"Synthesis and pharmacological assessment of derivatives of isixazolo [4,5-d] pyrimidine"* (en adelante llamado D3) presenta un método de síntesis para la fabricación de derivados de isoxazolo [4,5-d] pirimidina y los resultados de algunas pruebas biológicas para determinar la actividad de los compuestos como moduladores de la actividad de GABA_A.

El documento WO0240009 (en adelante llamado D4) presenta un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor GABA en el que se recurre a la administración del compuesto gaboxadol de DRX en polvo y de RMN¹³C para las formas anhidrato y monohidratadas cristalinas de gaboxadol.

6.3. 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:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

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...’. [9]

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.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que ‘Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye ‘un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica’, actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que 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 (...) [11]’¹

Visto lo anterior, se advierte que la materia reivindicada carece de nivel inventivo porque, a los ojos de una persona normalmente versada en la materia la obtención de dicho objeto sería obvia a partir del conocimiento brindado por el estado de la técnica. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de los estados cristalinos reivindicados y las anticipaciones reveladas por el estado del arte.

La presente solicitud, reivindican estados cristalinos monohidratados de gaboxadol en las formas (I) y (II) y anhidratos cristalinos de gaboxadol en las formas (I) y (II) que presentan las siguientes características:

Formas monohidratadas cristalinas:

- a) Forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con valores de 2θ que presenta un pico característico a 11.5° .
- b) Forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con valores de 2θ que presenta un pico 25.2° y se caracteriza por cambios químicos en RMN^{13}C en el estado sólido de 17,5; 40,3; 102,2; 158,5; 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.

Formas anhidratadas cristalinas:

- a) Forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con valores de 2θ que presenta un pico característico a $12,8^\circ$.
- b) Forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con valores de 2θ que presenta unos picos característicos en las siguientes intensidades $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$.

Por su parte, el estado de la técnica presenta los documentos D1 a D4 cuyas enseñanzas ya fueron mencionadas en el numeral 6.2.3 de la presente resolución.

Las diferencias técnicas entre la solicitud bajo estudio y las anterioridades (D1 a D4), consisten en que en los documentos del estado de la técnica no se mencionan los resultados de DRX en polvo y de RMN^{13}C para las formas anhidrato y monohidratadas cristalinas de gaboxadol.

Ahora bien, las reivindicaciones independientes 1 y 5 definen la materia objeto de estudio en términos de propiedades fisicoquímicas del estado sólido de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

molécula gaboxadol (THIP) cuando ésta se encuentra en la forma monohidratada o anhidratada, propiedad que se manifiesta con la medición de los valores de DRX en polvo y con los datos de RMN¹³C.

Visto lo anterior, esta Oficina concluye que de la estructura molecular del compuesto gaboxadol se tiene amplio conocimiento desde el año 1979 (ver FI. 64), fecha en la cual se publicó D1. Sin embargo, sobre capacidad para formar monohidratos y anhidratos no se mencionó nada en D1.

En el documento D2, se indica la posibilidad de que los compuestos y excipientes farmacéuticos formen ordenamientos cristalinos en su forma hidratada, situación que modifica muchas de sus propiedades farmacocinéticas (ver pág. 62; FI. 72). Sin embargo, se indica que la formación de estructuras polimórficas hidratadas es una propiedad de estado de las moléculas, es decir, inherente a la estructura molecular del compuesto y, para lograr el estudio completo de las propiedades de los cristales hidratados, se requiere aplicar un grupo de técnicas que permiten la identificación inequívoca de las formas hidratadas, tal es el caso de: IR, DSC/TGA, RMN de estado sólido, RMN en solución, análisis elemental, DRX, microscopía y perfil RH.

De tal forma, al estudiar este aspecto de la memoria descriptiva de la solicitud, se concluye que no existe sustento técnico en cuanto al estudio de las estructuras polimórficas hidratadas o de los anhidratos de gaboxadol y del efecto técnico atribuido, esto debido a que los ejemplos que ilustran la invención hacen referencia exclusiva a los procedimientos para la obtención de las formas polimórficas pero no señalan nada en cuanto a que se superen los problemas de corrosión ocasionados por la sal clorhidrato de gaboxadol, tal y como fue planteado por la solicitante en el escrito del 5 de abril de 2010.

De esta manera, a partir de los valores de intensidad de los haces difractados medidos por la técnica de DRX en polvo, como con los datos de RMN¹³C aportados por la solicitante, se evidencia que lo que se presenta es la identificación de propiedades intrínsecas del compuesto gaboxadol derivadas de su capacidad para permanecer en un ordenamiento cristalino cuando incorpora moléculas de agua dentro de su estructura sólida en proporciones estequiométricas o como cuando permanece en forma anhidra y cristaliza en un ordenamiento determinado, dando origen a una estructura de unidad de celda particular y un hábito cristalino específico. Por lo que, en virtud del contenido del pliego reivindicatorio y de la memoria descriptiva que lo acompaña, esta Oficina concluye que no existe un verdadero salto cualitativo en la regla técnica en torno a la revelación de los nuevos estados cristalinos de la molécula gaboxadol en sus

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

formas de base libre monohidratada o anhidratada, puesto que los cuatro polimorfos reivindicados no se derivan de una nueva estructura molecular, sino del estudio de propiedades intrínsecas del estado sólido de una molécula existente en el estado del arte, frente a la cual no se ilustra un verdadero efecto técnico sorprendente e inesperado para una persona versada en la materia.

Por otra parte, en cuanto a los procedimientos de síntesis para la obtención de las formas monohidratadas (reivindicaciones 7 y 8) es preciso señalar que el mismo documento D2 señala (ver pág. 63; Fl. 73) que para la obtención de hidratos siempre se requerirá someter la sustancia al contacto con agua mediante un proceso de cristalización, liofilización, granulación húmeda, entre otros, por lo que para un técnico medio versado en la materia resultaría obvio recurrir a la disolución del fármaco gaboxadol en agua y añadir un regulador de pH con el fin de obtener mediante cristalización, el ordenamiento de interés, más aún si se tiene en cuenta el amplio conocimiento que se tiene sobre los métodos de síntesis para su fabricación, tal y como lo demuestra el documento D3 en donde se utilizan solventes para recrystalizar análogos estructurales de gaboxadol (THIP) (págs. 269 y 270; Fls. 94 y 95).

Por otra parte, el documento D4 señala la posibilidad de que un modulador del receptor GABA, como gaboxadol, permanezca en sus formas anhidras o hidratadas o en la forma de base libre o sus sales, por lo que tampoco se puede considerar inventivo el hecho de reportar estas formas para la molécula, cuando el estado del arte ya contemplaba esta posibilidad con anticipación a la fecha de presentación de la solicitud en estudio (ver págs. 6 y 7; Fls. 137 y 138).

En consecuencia, y dado que no existe evidencia técnica que sustente las ventajas atribuidas y el efecto técnico conseguido con la fabricación de monohidratos y anhidratos de gaboxadol, debido a que el capítulo descriptivo sólo menciona el efecto técnico que se desea conseguir, sin ilustrar la forma como resuelve el problema técnico específico derivado del uso del activo para la fabricación de comprimidos y de su afectación a los equipos empleados, esta Oficina encuentra que la materia objeto de estudio carece de altura inventiva y no presenta una verdadera sustentación del efecto técnico conseguido con el develamiento de los ordenamientos cristalinos.

Adicionalmente, un técnico de nivel medio versado en la materia se encontraba en la capacidad de anticipar el comportamiento polimórfico de la molécula en sus estados anhidros e hidratados. Lo anterior, con fundamento en la información que divulgaba el documento D3 en la que se refiere a la posibilidad de obtener, mediante técnicas de recrystalización, ordenamientos cristalinos de derivados de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 11.275.1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

gaboxadol o con fundamento en las enseñanzas de D4 en las que se establece la existencia de las citada forma de base libre de gaboxadol y la posibilidad de formar sales así como sus estados anhidros e hidratados.

En conclusión, se considera que la materia reivindicada no se ajusta al requisito contenido en el artículo 18 de la Decisión 486.

6.4. Sobre la respuesta de la solicitante

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

Sobre la ausencia de nivel inventivo la solicitante afirma que "D1 es completamente silencioso acerca de al menos dos aspectos fundamentales para el análisis de la invención: i) el problema técnico a ser solucionado relacionado con la corrosión de los equipos debida a las características ácidas de los compuestos convencionalmente formulados, y ii) la posibilidad de que gaboxadol forme hidratos y anhidratos estables, por no mencionar que dichos hidratos y anhidratos correspondan adicionalmente a estructuras cristalinas" (pág. 2 de la respuesta al Oficio No 08193; Fl. 154 vuelto).

Al respecto, es preciso señalar que el problema técnico no es una característica que defina la invención de tal forma que el estado del arte relacionado en los documentos, D1 a D3, necesariamente tengan que plantearlo y considerarlo. Se aclara a la solicitante que esta Oficina ya ha mencionado que el arte previo señalado en D1 constituye el punto de partida para la aplicación terapéutica de Gaboxadol como modulador GABA (ver pág. 2; Fl.65). Además, allí se consignó su capacidad para formar sales de adición con ácido o base y para permanecer en la forma de base libre.

Adicionalmente, el documento D2 permite afirmar que en muchas oportunidades se recurre a la utilización de las formas hidratadas de un compuesto para la fabricación de sólidos farmacéuticos (ver pág. 64; Fl. 74). Lo anterior, se corrobora con la lectura del documento D4 (ver pág. 6; Fl.137) en la que se establece la posibilidad de usar gaboxadol en sus formas anhidras, hidratadas o en la forma de sal para el tratamiento de enfermedades moduladas por el receptor GABA.

Por su parte, D3 establece los procedimientos de síntesis para la fabricación de gaboxadol y señala que en muchos casos estos compuestos pueden llegar a ser purificados por medio de técnicas de recristalización (ver Fls. 90 y 94). 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 1.275.1

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

Así las cosas, el hecho de que las anterioridades no contengan el problema técnico planteado por la solicitante, no necesariamente significa que las mismas no puedan ser contempladas como arte previo y cercano a la invención. Por el contrario, se ha demostrado el amplio conocimiento técnico que se tenía alrededor de las propiedades intrínsecas del compuesto gaboxadol al momento de la presentación de la solicitud en estudio.

Así las cosas, esta Oficina no comparte la opinión de la solicitante en cuanto a que exista altura inventiva en torno a las formas polimórficas de gaboxadol reivindicadas. Lo anterior, porque el resultado del proceso investigativo depende en exclusiva de la eficiencia con la que se les busque, devele e identifique, pero no por ello se puede afirmar que se trata del producto de la verdadera actividad creativa e inventiva del investigador en razón a que el investigador no obra como creador de la forma polimórfica.

De otro lado, la solicitante argumenta que:

"(...) D2 indica que algunos compuestos pueden existir en forma hidratada, pero no todos. Adicionalmente, en D2 también se señala que ciertos solvatos pueden en sí mismos exhibir polimorfismo. Al emplear la expresión ciertos, D2 indica que solo (sic) porque un compuesto exista como un hidrato, ello no necesariamente significa que exhibe polimorfismo".

Por lo tanto, es completamente claro que en D2 tampoco se establece o plantea el problema de corrosión señalado en mi respuesta previa, así como también es claro que esa referencia reafirma en la persona versada en la materia la incertidumbre que existe, y que es ampliamente reconocida en el campo técnico de la química y la química farmacéutica, acerca de la posibilidad de contar con formas solvatadas o hidratadas de cualquier sustancia química, a lo que obviamente no escapan los productos farmacéuticos, incertidumbre que es aún mayor cuando dichos solvatos o hidratos pueden o no corresponder a formas cristalinas" (pág. 3 de la respuesta al Oficio No 08193; Fl. 155).

Sobre la anterior afirmación, esta oficina advierte que el análisis planteado por la solicitante, para el caso de las enseñanzas del documento D2, desconoce que en dicho documento se presentan elementos generales para ser tenidos en cuenta al momento de realizar las actividades de preformulación farmacéutica para poder generar soluciones efectivas frente a los problemas que causan ciertas propiedades fisicoquímicas indeseables asociadas a los compuestos farmacológicamente activos. Estos elementos consignados en D2 constituyen la evidencia objetiva del saber general en la materia técnica que nos atañe, como

Página 10 de 24

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 1275.1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

quiera que el técnico de nivel medio versado en la materia que realiza el examen de patentabilidad debe partir del conocimiento general que tiene sobre el estado de la técnica, a fin de lograr el debido cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención².

Ahora bien, cuando en D2 se establece que ciertos solvatos pueden exhibir polimorfismo, se está considerando la situación técnica como parte de las propiedades intrínsecas que puede llegar a exhibir la materia, sin que con ello pretendan llegar a conclusiones absolutas en cuanto a que la gran mayoría de los productos farmacéuticos presentan comportamientos polimórficos. Sin embargo, con fundamento en las enseñanzas de D2 es claro que el preformulador farmacéutico³ en muchas ocasiones se ve enfrentado a esta clase de situaciones, y por ello, con acierto, afirman los autores de D2 que la presencia de moléculas de agua en el medio influyen las interacciones intermoleculares, afectando con ello la energía interna, la entalpía, el grado de desorden en los cristales (entropía) y, como consecuencia de ello, la energía libre, la actividad termodinámica, la solubilidad, la velocidad de disolución, la estabilidad y la biodisponibilidad del fármaco (ver resumen pág. 61; Fl. 71). D2 también indica que la incorporación de moléculas de solvente dentro de la estructura del cristal produce una nueva unidad de celda diferente a las del anhidrato y, por lo tanto, se generan propiedades fisicoquímicas diferenciales (ver pág. 63, tercer párrafo; Fl. 72).

Ahora bien, aun cuando en D2 no se establezca que el compuesto activo gaboxadol presenta polimorfismo en sus formas anhidras e hidratadas, lo que busca probar esta Oficina, citando D2, es el hecho que el resultado hallado por la solicitante no constituye un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, en la medida que la persona versada en la materia, cuando realiza actividades de preformulación farmacéutica, siempre se ve enfrentada a problemas técnicos como acidez y corrosión, para lo cual busca la forma más estable del compuesto.

De hecho, D2 señala que la aplicación de los hidratos farmacéuticos busca el cambio en la actividad termodinámica de los sólidos, debido a que la hidratación

² Proceso No. 132 – IP-2007. Interpretación prejudicial de oficio de los artículos 1, 2 y 4 D. 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

³ Gennaro R. Alfonso. Remington Farmacia. Tomo 2. 19a edición. Editorial Panamericana. Págs. 127 a 129. "La preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en las nuevas drogas preparadas para las investigaciones preliminares en animales de experimentación. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de las formas metaestables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la micronización o la preparación de tabletas y la interacción con los componentes de la formulación"

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 11.275.1

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

de los mismos altera sus propiedades farmacéuticas más importantes como es el caso de la solubilidad y la estabilidad física y química (ver pág. 64; FI. 74), es decir, el mismo objetivo que busca la solicitante con la obtención de formas hidratadas y anhidras cristalinas de gaboxadol, ya se encontraba divulgado por D2, razón por lo cual no es del todo cierto que exista un alto grado de incertidumbre cuando el preformulador recurre a esta clase de formas solvatadas para resolver problemas de estabilidad. Por lo expuesto, esta Oficina considera que la materia, tal y como se encuentra reivindicada, no es producto de una actividad verdaderamente creativa, sino que la solución forma parte de las alternativas técnicas convencionalmente aceptadas por la comunidad farmacéutica.

Así mismo, afirma la solicitante que *“es completamente claro que dicho documento (D3) también es totalmente ajeno al problema técnico enfrentado y tampoco proporciona ninguna sugerencia acerca de la posibilidad de que diferentes formas polimórficas de los compuestos allí revelados puedan ser obtenidos, y mucho menos a través de una técnica de purificación como la recrystalización”* (pág. 3 de la respuesta al Oficio No 08193; FI. 155).

Frente al anterior argumento, es pertinente reiterar lo señalado con respecto a D2. Si bien el documento D3 no menciona los resultados de DRX en polvo y de RMN ¹³C para las formas anhidrato y monohidratadas cristalinas de gaboxadol ni los problemas asociados a las sales convencionalmente utilizadas para preparar las formulaciones farmacéuticas, D3 sí se revelan procedimientos de síntesis para la obtención de isoxazolo [4,5-d] pirimidinas que presentan actividad ansiolítica, en razón a su capacidad para modular la actividad del receptor GABA_A (ver pág. 269; FI. 94). En este orden de ideas, esta Oficina considera que a pesar que en D3 no se encuentre la mención a los problemas de corrosión asociados a las sales de gaboxadol, D3 debe ser catalogado como arte previo y cercano a la invención, toda vez que la citada publicación divulga un objeto concebido en el mismo campo, el cual es, el procedimiento para la obtención de derivados de isoxazol [4,5-d] pirimidina indistintamente que se encuentre en su forma anhidra o hidratada. Además, presenta, en lo esencial, características técnicas similares como quiera que los productos derivados con estructura análoga de gaboxadol se obtienen a partir de procedimientos de recrystalización en solventes como metanol y etanol (ver pág. 270; FI. 95).

En consecuencia, en D3 se sugiere la existencia de formas polimórficas correspondientes a derivados del núcleo de isoxazol [4,5-d] pirimidina a partir de técnicas de recrystalización. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

Por otra parte, menciona la solicitante que:

"el gaboxadol ha sido mencionado en D4 simplemente como parte de una larga lista de compuestos y que en realidad lo que allí se sugiere es que los compuestos de esta lista pueden ser utilizados como anhidratos o hidratos de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de forma tal que la afirmación del señor Examinador (...) carece de todo fundamento dada la evidente generalidad con la que se trata el tema en dicha referencia" (pág. 4 de la respuesta al Oficio No 08193; Fl. 155 vuelto).

Y agrega, "(...) de la información contenida en los documentos citados es completamente claro que no existen enseñanzas que pudieran motivar a la persona versada en la materia a creer que el gaboxadol correspondería a un compuesto susceptible a la formación de hidratos o que podrían existir formas polimórficas del hidrato o anhidrato de gaboxadol" (pág. 12 de la respuesta al Oficio No 08193; Fl. 159 vuelto).

Al respecto, es preciso señalar que aun cuando el documento D4 contemple una lista considerable de compuestos con actividad moduladora del receptor GABA, también hace referencia, específica y expresa, al compuesto Gaboxadol en su forma de base libre, en la forma de sal y de sus formas anhidras e hidratadas (ver pág. 6; Fl. 137). Adicionalmente, la lectura detallada de D4 permite concluir que en el documento D4 se revelan compuestos, que como en el caso de gaboxadol, pueden ser usados en su forma de base libre, en la forma de sal de adición de ácido o en su forma anhidra o hidratada de las sales.

La anterior sugerencia, le permite inferir de forma razonable a un técnico de nivel medio versado en la materia que, con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, se tenía conocimiento acerca del comportamiento del compuesto gaboxadol y de sus sales, así como de su capacidad para permanecer en forma anhidra o hidratada, por lo que el develamiento de estas formas de la base libre o de las sales en el estado sólido no constituye un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, como quiera que a partir del documento D4 se aprecia el amplio conocimiento que se tenía del citado fenómeno físico.

En consecuencia, sus enseñanzas no se pueden descalificar atendiendo al hecho que no relacionan las propiedades de los polimorfos por medio de la técnica de la difracción de rayos X (DRX) o de la técnica RMN ¹³C, por cuanto en D4 se establece que los compuestos relacionados pueden aplicarse en la forma de sales de adición y de hidratos o anhidratos de las sales para la fabricación de composiciones farmacéuticas, sin que por ello se evidencien los problemas de corrosión que ahora atribuye la solicitante al uso de las sales de gaboxadol. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

Ahora bien, afirma la solicitante que:

"el problema enfrentado por el solicitante ha sido adecuadamente solucionado mediante la obtención de los novedosos polimorfos de gaboxadol revelados, toda vez que al corresponder a polimorfos de la base libre del compuesto no se presentan los problemas de corrosión debidos a las soluciones ácidas resultantes cuando se utilizan las sales de adición ácida convencionalmente empleadas para la formulación de dicho principio activo, toda vez que para la persona versada en la materia conocedora del compuesto gaboxadol es claro que los polimorfos cristalinos de la base libre de este compuesto presentan propiedades fisicoquímicas diferentes a las propiedades de las sales de adición ácida, siendo particularmente importante su comportamiento en solución cuando se pretende su formulación farmacéutica".

"(...) para la persona versada en la materia a quien va dirigida la invención es claro que al poder contar con formas cristalinas estables del compuesto gaboxadol como base libre se solucionan los problemas relacionados con la formulación de las sales de adición ácidas, toda vez que dicha persona versada sabe del carácter ácido de las soluciones de dichas sales (documento WO02/094225), así como también sabe que al contar con una forma estable de la base libre con una solubilidad en agua similar a la de las sales convencionales, se cuenta entonces con un material que al disolverse no genera un ambiente ácido sino que por el contrario proporciona un ambiente acuoso cercano a la neutralidad, lo que en forma directa contribuye al buen estado del equipamiento farmacéutico empleado" (págs. 5 y 6 de la respuesta al Oficio No 08193; Fls. 156 y 156 vuelto).

Frente a las anteriores afirmaciones, se debe señalar que el documento D4 hace referencia a la utilización de gaboxadol en su forma de base libre para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Así las cosas, la solución al problema técnico que plantea la solicitante, y que corresponde a la utilización de la base libre de gaboxadol en su forma anhidra o hidratada, también fue contemplada por el citado antecedente, aun cuando allí no se mencionen sus propiedades de estado sólido como DRX Y RMN ¹³C.

De otro lado, si bien es cierto que en la anterioridad citada no se menciona el problema técnico planteado, ello no quiere decir que los elementos técnicos que definen la solución no hubiesen sido sugeridos por el antecedente y que a la fecha de presentación de la solicitud de patente existiera la expectativa razonable de encontrar otros ordenamientos en el estado sólido para la base libre de gaboxadol. Con este hecho, es claro que se encontraban superadas las dificultades asociadas a la utilización de las sales ácidas de gaboxadol.

Página 14 de 24

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 112751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

Adicionalmente, es importante reiterar que en el estado líquido los compuestos no presentan el fenómeno del polimorfismo, con lo cual queda completamente desvirtuado el argumento de la solicitante frente a la presunta relación entre el fenómeno del polimorfismo, que es inherente al estado sólido de los compuestos, y la acidez de las formulaciones de gaboxadol en medio líquido.

De igual forma, para el técnico versado en la materia es claro que en virtud de las enseñanzas de D4, y con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, se contaba con la base libre de gaboxadol y se tenía pleno conocimiento acerca de la posibilidad de que formara hidratos y anhidratos a partir de sus sales de adición. Así las cosas, el hecho de recurrir a la aplicación de la base libre para la fabricación de composiciones no comporta una actividad verdaderamente inventiva, ya que, en virtud de las enseñanzas de la citada anterioridad, esta situación había sido anticipada. El hecho de excluir las sales de adición ácidas para evitar los problemas de corrosión constituye una solución evidente a los ojos de una persona versada en ciencias farmacéuticas que conoce la cinética de dichas reacciones, en las que un metal pasa de su estado elemental a la formación de compuestos por efecto de entornos gaseosos y líquidos, particularmente por efecto de la presencia de ácidos, álcalis y agua.

En otras palabras, es de esperarse que cuando un metal se somete a la acción de un compuesto con carácter ácido se produzca la sustitución de iones hidrógeno por los del metal hasta alcanzar el equilibrio, por lo que la solución evidente será recurrir a una forma no ácida del agente activo, a fin de que cuando se encuentre en solución no afecte el equipamiento metálico, tal y como ya se venía utilizando conforme a lo que señala el documento D4 (ver pág. 11; Fl. 138) para el caso de las formulaciones de gaboxadol en su forma de base libre, indistintamente si en el estado sólido se encuentra o no en forma anhidra o hidratada y si forma estructuras polimórficas, en razón a que el problema se suscita cuando las moléculas se disuelven.

En consecuencia, esta Oficina considera que, tal y como se encuentra definida la invención y se plantea el problema técnico en la memoria descriptiva de la solicitud, no existe evidencia de un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, por cuanto no se presentan estudios que acrediten las afirmaciones de la solicitante frente al tema de la corrosión y su relación directa con la elección de la base libre de gaboxadol en sus estados cristalinos anhidros e hidratados frente a la sales ácidas de gaboxadol.

De otra manera, la solicitante menciona:



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

"me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a la referencia de Narurkar et al., Effect of various factors on the corrosión and rusting of tooling material used for tablet manufacturing, publicada en Drug development and industrial pharmacy, 11(8), 1487-1495, 1985. (...) la conclusión del estudio allí presentado acerca de los diversos factores que afectan a los equipos empleados en la fabricación de comprimidos farmacéuticos, de acuerdo con la cual se expone que la oxidación de las herramientas puede prevenirse mediante el control de la humedad, la temperatura y mediante el empleo de un materia de herramienta rico en una aleación de níquel".

Y agrega, "en Narukar se evaluaron diversos factores que ocasionan la corrosión de punzones y moldes para comprimidos precisamente por acción de una sal de clorhidrato, representando así una situación similar en cuanto al tipo de sal de gaboxadol que convencionalmente se emplea en la preparación de las formulaciones farmacéuticas que contiene dicho principio activo" (pág. 7 de la respuesta al Oficio No 08193; Fl. 157).

En lo que respecta al documento citado por la solicitante, esta oficina coincide con sus hallazgos en que evidentemente las acciones de una sal ácida sobre el equipamiento producen corrosión. Sin embargo, frente al asunto que nos atañe en la presente solicitud, no existe evidencia técnica que acredite el efecto beneficioso asociado a las formas polimórficas de gaboxadol en su forma de base libre anhidra o hidratada, como quiera que no existe evidencia técnica que compruebe este hecho. Por otra parte, mediante las gráficas que fueron aportadas con el memorial del 5 de abril de 2010, se presenta el comportamiento de soluciones de gaboxadol clorhidrato y dado que ya se ha señalado que en el estado líquido no existe influencia del fenómeno de polimorfismo, es claro para esta Oficina que no existe relación alguna entre la evaluación de pH realizada para la sal ácida de gaboxadol en solución y el fenómeno de polimorfismo del estado sólido de las formas anhidras e hidratadas, por lo tanto la solicitante no acreditar, por esta vía, que como consecuencia del polimorfismo se reduce la acidez de las soluciones de gaboxadol, cuando en realidad es derivado de la ausencia de sales ácidas de gaboxadol y no de las propiedades intrínsecas de los ordenamientos cristalinos del estado sólido de gaboxadol.

Por otro lado, afirma la solicitante:

"Me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a las enseñanzas del documento de Chrzanowski et al., A method for evaluating the corrosión potential of a tablet press turret by drug substances, granulations od poder blends, publicada en Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (14), 2381-2385, 1986, en donde también se ha

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 11 275.1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

encontrado que la humedad es un parámetro con influencia notable sobre la corrosión de los equipos durante la fabricación de comprimidos"

(...)

"Es claro que para los conocedores en el campo de los equipos de manufactura de productos farmacéuticos, las alternativas de primera elección al tratar de solucionar problemas como la corrosión de tales equipos se encuentran dirigidas al control de condiciones como la humedad y la temperatura, o la modificación del material del que están hechas las máquinas, antes que en considerar la posibilidad de realizar cambios estructurales sobre el principio activo que se desea formular".

(...)

"Una solución alternativa para superar el mismo problema enfrentado en la invención de ninguna forma se relaciona con o sugiere la posibilidad de modificar estructuralmente el principio activo objetivo, de manera que se pueda contar con formas estables de la base libre para así evitar la reconocida acidez de las soluciones de las sales de adición de ácido de gaboxadol, sino que nuevamente la solución a este problema se remite al manejo de factores externos a la estructura del compuesto".

"Tal como se puede apreciar en un documento realmente relacionado con el problema técnico afrontado por el solicitante, la solución encontrada fue la de modificar las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo el proceso de granulación, toda vez que realizar cambios en el material del equipo de procesamiento, tal como ha sido convencionalmente enseñado y como fue ilustrado en mi respuesta previa mediante las referencias de Narurkar y Chrzanowski, no es una opción para el tableteado de clorhidrato de gaboxadol". (págs. 7 y 8 de la respuesta al Oficio No 08193; FI. 157 y 157 vuelto).

Al respecto, tal y como se ha venido señalando en párrafos anteriores, para esta Oficina es claro que frente al fenómeno de la corrosión y los factores que lo afectan existen diversas soluciones técnicas, razón por la cual coincide con los resultados aportados por Chrzanowski en que dicho problema puede solucionarse modificando las condiciones de temperatura y humedad, o eventualmente, con la modificación de los materiales de los que se fabrican las máquinas y el equipamiento.

Sin embargo, en lo que respecta a los cambios estructurales sobre el principio activo para solucionar el problema de corrosión, esta Oficina ha señalado que no existe evidencia de la superioridad técnica asociada a los elementos que definen

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

el sistema polimórfico y su relación directa con el efecto corrosivo, debido a que los datos que aporta la solicitante se presentan para soluciones de gaboxadol (es decir, en estado líquido) y en este estado no se produce el fenómeno del polimorfismo que es exclusivo del estado sólido de las moléculas. Por otra parte, la solicitante tampoco ha logrado acreditar el hecho de que precisamente con la modificación de la estructura del estado sólido se reduce la liberación de ácido en el medio y, por lo tanto, los efectos nocivos causados sobre el equipamiento.

Por su parte, esta Oficina ha logrado demostrar que en virtud de las enseñanzas del estado del arte un técnico de nivel medio versado en la materia, se encontraba en capacidad de anticipar la existencia y aplicación de la base libre de gaboxadol para la fabricación de composiciones farmacéuticas con lo cual, se reducía la posibilidad de que se produjera la liberación de sustancias ácidas responsables del efecto corrosivo sobre los equipos de tableteo, dado que los radicales ácidos provenientes de las sales de adición ácida que antes se asociaban a gaboxadol fueron eliminados, dando paso a la aplicación de gaboxadol en la forma de su base libre no ácida.

En este orden de ideas, a partir de D4 era posible derivar la posibilidad de que las sales de gaboxadol existieran en sistemas anhidros e hidratados cuando se encontraban en estado sólido, con lo cual, existía la expectativa razonable de poder develar las propiedades intrínsecas de los estados pseudopolimórficos (hidratados) de gaboxadol. Así mismo, a partir de D3 es claro que es posible obtener cristales de derivados de gaboxadol mediante la aplicación de procedimientos de recristalización en diferentes solventes, razón por la cual esta Oficina infiere razonablemente que los elementos técnicos que definen la solución aportada constituyen materia derivada del estado del arte.

Además, en la memoria descriptiva no existe evidencia en cuanto que la solución encontrada modifique las condiciones bajo las cuales se granula el compuesto, como quiera que allí no se divulgan procedimientos para la preparación de las composiciones o granulados para tableteo que contienen gaboxadol, que incluyan aglutinantes no acuosos, sino simplemente procedimientos para la fabricación de polimorfos de gaboxadol.

En este mismo sentido, la solicitante argumenta que:

"La persona versada en la materia enfrentada a problemas asociados con la corrosión del equipamiento de fabricación de productos farmacéuticos que contengan gaboxadol no consideraría como evidente o de primera elección la búsqueda de formas cristalinas alternativas de dicho compuesto para solucionar tal problema. Por el contrario, dicha persona podría

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

encontrar con mayores probabilidades su motivación en documentos como los aportados por el solicitante en la presente discusión, y trabajaría, por ejemplo, en la optimización del control de las condiciones de humedad y temperatura del proceso de fabricación, e inclusive, probablemente buscaría una alternativa basada en el empleo de materiales ricos en aleaciones de níquel para aquellas partes de los equipos que más sufren de la acción corrosiva de las sales de adición de ácido de gaboxadol, pero nada en la técnica convencional podría conducirlo a pensar que mediante la obtención de polimorfos de gaboxadol se podría superar el problema de corrosión señalado, y mucho menos dirigirlo a los hidratos y anhidratos que por primera vez son obtenidos en la presente invención” (pág. 14 de la respuesta al Oficio No 08193; Fl. 160 vuelto).

Como se ha venido señalando en párrafos anteriores, en la solicitud no se acredita el problema técnico que ahora presenta la solicitante. De hecho, apenas fue objeto de mención en el tercer párrafo del folio 41 de la citada memoria descriptiva y con las respuestas allegadas tampoco logró demostrar que con el develamiento de las nuevas formas polimórficas del estado sólido de gaboxadol se superarían los problemas de corrosión. De esta manera, resulta evidente que la divulgación del problema técnico fue insuficiente, de la forma que ésta situación no puede ser ahora atribuida como una falla del examinador al momento de determinar el estado del arte previo y cercano a la invención.

Así las cosas, tal y como se encuentra descrita y divulgada la invención, es posible concluir que a la luz de las enseñanzas del estado del arte era posible anticipar que el compuesto gaboxadol se pudiera presentar en su forma de base libre, bien en estado anhidro o hidratado y que, como consecuencia de ello, se ordenara en estados cristalinos a la luz de las enseñanzas de cualquiera de los documentos D1, D3 o D4.

Por otra parte, afirma la solicitante que:

“El solicitante si proporcionó la información necesaria para poder evaluar el comportamiento de las formas cristalinas de gaboxadol base libre objeto de la presente invención, toda vez que señaló en forma directa y oportuna que a partir de las mediciones de pH realizadas a diferentes soluciones de las diferentes formas de gaboxadol de acuerdo con la invención se encontró que la disolución de la base libre en agua conduce en todos los casos a un valor de pH de 6,3, es decir, muy cercano a la neutralidad de forma tal que se hace evidente que la diferencia en pH con las soluciones de clorhidrato de gaboxadol y el impacto que ello puede tener en la corrosión del equipamiento farmacéutico empleado para su procesamiento”.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

"Si bien es cierto que en solución no existe el estado cristalino, hecho que es plenamente reconocido por el solicitante, lo anterior no impide que se reconozca la validez de los datos aportados, toda vez que con lo que no se contaba era con una forma estable de la base libre de gaboxadol que permitiera su inclusión en procesos de formulación farmacéutica directamente, siendo lo anterior demostrado a través de la evidencia presentada en los antecedentes de la invención y en los mismos documentos citados por el señor Examinador, en donde se aprecia que el material de elección siempre corresponde a una sal de adición de ácido de gaboxadol" (pág. 10 de la respuesta al Oficio No 08193; Fl. 158 vuelto).

Frente al anterior argumento, esta Oficina señala que en el estado líquido las moléculas no presentan el fenómeno de polimorfismo por lo que con este estudio la solicitante lo único que está demostrando es que la eliminación de los grupos ácidos de las sales de adición convencionalmente aplicadas para el caso del compuesto gaboxadol conduce a modificar el pH de las soluciones de gaboxadol reduciendo de esta manera su nivel de acidez y, por lo tanto, el riesgo de producir corrosión en el equipamiento para fabricar las formulaciones de gaboxadol, pero no por ello está demostrando la existencia de una relación causa-efecto entre la modificación del estado sólido de gaboxadol – al producir sistemas polimórficos – con el pH y la eventual corrosión de los equipos.

Así mismo, aún cuando la solicitante argumente que la presencia de gaboxadol en su forma de base libre – anhidra o hidratada – en el estado sólido genera como consecuencia la reducción en los niveles de corrosión, esta Oficina ya ha demostrado que con base en las enseñanzas de D4 existía la expectativa razonable de recurrir a la base libre de gaboxadol e incluso a sus sales anhidras e hidratadas para la fabricación de composiciones, por lo que la solución aportada tampoco se puede considerar inventiva, ya que estos mismos sistemas habían excluido la presencia de átomos o grupos ácidos de la molécula.

De otro lado, menciona la solicitante que:

"El solicitante si ha demostrado una superioridad farmacotécnica evidente de las formas cristalinas reivindicadas sobre las enseñanzas del estado de la técnica, toda vez que al comparar con los valores de pH obtenidos cuando se disuelven los compuestos de la invención con los valores de pH de las soluciones acuosas de clorhidrato de gaboxadol, es claro que gracias a los compuestos de la solicitud se puede llevar a cabo un proceso de formulación que evita o disminuye los riesgos de daño del equipamiento empleado por efecto de la corrosión que se ha observado cuando se emplean sales de adición de ácido de gaboxadol que generan ambientes fuertemente ácidos".



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

"Al obtener un valor de pH de 6,3 para las soluciones de cualquiera de las formas cristalinas de la invención, y al comparar dicho resultado con los valores de pH inferiores a 3,5 de las diferentes soluciones de clorhidrato de gaboxadol, es evidente que el objeto de la invención corresponde a un material adecuado para llevar a cabo los procesos de formulación deseados con el compuesto gaboxadol sin preocuparse por los problemas de corrosión asociados a las sales convencionalmente empleadas, toda vez que al contar con unas formas cristalinas estables de la base libre de dicho compuesto se pueden preparar soluciones acuosas con un pH cercano a la neutralidad, evitando así las condiciones ácidas que tanto afectan al equipamiento farmacéutico" (pág. 11 de la respuesta al Oficio No 08193; Fl. 159).

Al respecto, se reitera que para esta Oficina es claro que no se puede relacionar directamente el estado sólido cristalino de gaboxadol con los valores de pH en solución de gaboxadol, como quiera que en el estado líquido de los compuestos no es posible el fenómeno de polimorfismo⁴.

Por otra parte, es evidente que el pH de las soluciones de gaboxadol en su forma de base libre alcance niveles de 6,3 y que cuando está en su forma de sal de adición de ácido el nivel de pH sea menor y, por lo tanto, más ácido. Sin embargo, con estos resultados nada puede acreditar la solicitante frente a la superioridad farmacotécnica del estado sólido y polimórfico de las moléculas frente a los estados amorfos de la base libre o de sus sales no ácidas.

Así mismo, afirma la solicitante que:

"Las personas versadas en la materia saben que no es posible anticipar la existencia, estructura y propiedades de nuevas formas polimórficas de un compuesto químico, con lo que la solución proporcionada por el solicitante resulta sorprendente e inesperada tanto por la existencia per se de los polimorfos revelados, como por el original enfoque dado por el solicitante a la solución de un problema de corrosión, que ha sido resuelto realizando modificaciones estructurales del principio activo gaboxadol y no mediante la manipulación de los equipos o las condiciones de procesamiento, como ha sido convencionalmente enseñado".

"Las personas versadas en la materia reconocen en forma objetiva y acorde con la realidad experimental, que no es posible predecir o anticipar

⁴ Idem. "Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de cómo mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido". "Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: dos polimorfos mostrarán diferencias en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 11 275.1

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

la existencia, propiedades y método de obtención de nuevas formas cristalinas, independientemente que se trate de polimorfos de compuestos nuevos o ya conocidos, por lo que la simple existencia y caracterización de dicho tipo de producto es, en términos técnicos, más que suficiente para reconocer la altura inventiva de esta clase de materia".

"Dado que al momento de presentación de la solicitud bajo estudio no había ninguna experiencia acerca de la hidratación y/o el polimorfismo del gaboxadol o de análogos de gaboxadol, es entonces completamente claro que la persona versada en la materia, tal como ha sido demostrado con la referencia anteriormente señalada, no podría esperar que el gaboxadol pudiera hidratarse y/o existir en formas polimórficas, y mucho menos que tanto las formas hidratadas como las anhidras fueran a su vez cristalinas" (pág. 3 de la respuesta al Oficio No 08193; FI. 155).

Sobre lo anterior, es pertinente señalar que en efecto no es posible predeterminar la estructura tridimensional de un cristal perteneciente a un compuesto químico. De hecho, el investigador que devela el cristal tampoco interviene en calidad de responsable y creador de diseño arquitectónico del cristal y así lo han reconocido autoridades en cristalografía⁵, quienes sostienen que no es posible anticipar o pensar en predecir las características estructurales del estado sólido del producto a obtener después de adelantar un proceso de cristalización⁶. Así las cosas, el develamiento de la existencia de los sistemas polimórficos de gaboxadol en sus formas anhidras e hidratadas y la identificación de las propiedades intrínsecas asociadas como la capacidad para difractar la luz y el espectro RMN ¹³C no se pueden catalogar como el producto de una actividad verdaderamente inventiva porque, el investigador no interviene en ellas en calidad de creador de las modificaciones estructurales del estado sólido de gaboxadol, esto es, de la estructura cristalina que fuera requerida para evitar los problemas de corrosión. Si bien pudo seleccionar la base libre de gaboxadol en contraposición a la aplicación convencional de las sales de adición ácida de gaboxadol, como es el caso del clorhidrato del compuesto, ello no implica que pudiera predecir los elementos que definen el ordenamiento cristalino y, con fundamento en ellos, crear el procedimiento para fabricar los cristales.

En consecuencia, en razón a que los polimorfos cristalinos de los anhidratos e hidratos en sus formas (I) y (II) de gaboxadol son el resultado de la materialización de propiedades intrínsecas de la materia, tal y como se ha

⁵ Dunitz Jack D. Are crystal structures predictable?. The Royal Society of Chemistry. Chem. Commun., 2003. 545 – 548. Folios 139 a 142.

⁶ Gavezzotti, Angelo. "Are crystal structures predictable?". Dipartimento di chimica fisica ed elettrochimica, Università di Milano, Italy Acc. Chem. Res. 1994, 27, 309-314.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 12751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

comprobado a partir de las enseñanzas de las publicaciones D1, D3 o bien D4, esta Superintendencia reitera que la materia tal y como se encuentra reivindicada carece de nivel inventivo.

Por último, la solicitante afirma que:

"Otra referencia más que permite comprobar la falta de fundamento técnico sobre la que se basan los argumentos expuestos en el concepto técnico No. 2238, como lo es el texto del Profesor Joel Bernstein, renombrado experto en cristalografía y química del estado sólido, titulado Polymorphism in Molecular Crystals, Oxford Science Publications, Oxford, 2002, en el que se establece al final de la página 9 y en el primer párrafo de la 10 lo siguiente: La posibilidad del polimorfismo puede existir para cualquier compuesto, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocido (sic) de ninguna forma son obvias. Aún no existen métodos sistemáticos de comprensión para determinar de modo factible aquellas condiciones. Más aún, somos casi totalmente ignorantes acerca de las propiedades a ser esperadas por cualquier nuevo polimorfo que pueda ser obtenido".

Sobre este particular, esta Oficina reitera que la posibilidad de permanecer en formas solvatadas o anhidras constituye una propiedad intrínseca de la materia y para el caso de gaboxadol ya se contaba con la información básica requerida para encontrarlas.

Así las cosas, esta Superintendencia no comparte la opinión de la solicitante en cuanto a que exista altura inventiva en torno al develamiento de las formas polimórficas pretendidas de gaboxadol y que, con fundamento en los postulados del Dr. Joel Bernstein, se deba reconocer que las condiciones del proceso son inventivas y permiten predecir las propiedades del cristal, esto debido a que en el presente caso ha quedado demostrado que existían diferentes procedimientos de recristalización para derivados de gaboxadol que permitieron obtener estructuras cristalinas como lo revela el documento D3 (ver pág. 269; Fl. 94 de D3).

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:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN AGONISTA DE GABA_A".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 11 2751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-73254

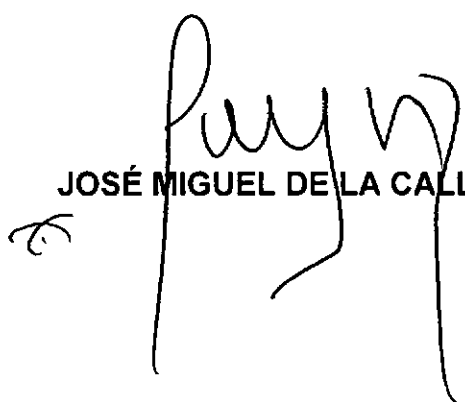
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de la sociedad MERCK SHARP & DOHME LIMITED, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de 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.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

11 MAR. 2011

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 No. 5 – 38 – Piso 5.
Bogotá D.C.

202095