

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47310

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-074815

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 ante esta Superintendencia el 31 de julio de 2006 con el N° 06-074815-00000-0000, por la sociedad Les Laboratoires Servier, a través de apoderado, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "NUEVA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN".

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 578 del 31 de julio de 2007, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 3118 y notificado por fijación en lista el 29 de febrero de 2012 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 128 a 134 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° 06-074815-00012-0000 del 22 de mayo de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 4 (folios 141 y 142) 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 *"Los 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."*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 4 contenidas en los folios 141 y 142, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47310

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-074815

6.1. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener una forma cristalina de agomelatina que facilite la preparación de formulaciones farmacéuticas con una composición constante y reproducible, presentando características ventajosas para la administración por vía oral. Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina V de la agomelatina.

6.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de agosto de 2005, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0447285	Naphthalene derivatives, procedure for their preparation and pharmaceutical compositions containing them	18-09-1991
D2	Remington, 17 Edición, Págs. 1912 – 1916	Farmacia práctica	1987

El documento D1¹ divulga (Pág. 42, líneas 1 a 5) el compuesto (7-metoxi-naf-1-il) acetamida o agomelatina.

El documento D3 (Págs. 1912 a 1916, Fls. 92 a 97) 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.

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"*.

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0447285A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19910918&DB=worldwide.espacenet.com&ocale=en_EP)

[CC=EP&NR=0447285A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19910918&DB=worldwide.espacenet.com&ocale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0447285A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19910918&DB=worldwide.espacenet.com&ocale=en_EP)

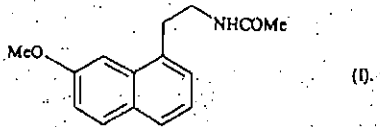
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47310

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-074815

En el presente caso, la forma cristalina V de la agomelatina no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "Formula cristalina V de la agomelatina de formula (I) (sic)



Caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (antiácido de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo Bragg 2 theta e intensidad relativa expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa:

2-theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

" (Fl. 141).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Fórmula cristalina V de la agomelatina de fórmula (I).	Cristales del compuesto agomelatina (Pág. 6, líneas 10 a 15).	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.
Diagrama de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos conforme al	No se menciona.	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47310

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-074815

diagrama DRX, que se expresan en términos de distancia interreticular d, ángulo Bragg 2 theta e intensidad relativa expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa (Fl. 141).		x es un método convencional.
--	--	------------------------------

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office^[2]), posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofía Papathoma^[3] 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 del 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 al 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 los polimorfos, 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. biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución), (ii) la investigación sistemática de un compuesto para

2 http://www.pcb.ub.edu/centredepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

3 Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47310

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-074815

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 D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención, definida en la reivindicación 1, porque divulga el compuesto agomelatina obtenido en forma cristalina por recristalización en etanol (Pág. 6, líneas 10 a 16).

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

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto revelado en el documento D1 consiste en que el cristal reivindicado (forma cristalina V de agomelatina) presenta un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo Bragg 2 theta e intensidad relativa expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa (Fl. 141).

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

La solicitante suministra la información del diagrama de difracción de rayos X para la forma cristalina V, expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo Bragg 2 theta e intensidad relativa expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa, para el que, además, afirma que la forma cristalina V de agomelatina tiene mayor área superficial (1.137 m²/g para la forma cristalina V y 0.532m²/g para la forma cristalina obtenida en EP0447285), por lo cual se modifica la biodisponibilidad (Fl. 104). Adicionalmente, presenta los datos de un estudio comparativo de la velocidad de disolución entre la forma cristalina V y la forma cristalina divulgada en el arte previo (folios 118 y 119) y concluye que la forma cristalina V de la agomelatina muestra una velocidad de disolución mayor que la forma cristalina divulgada en el arte previo.

Sin embargo, los datos presentados por la solicitante con respecto al área superficial del material (folios 104) no demuestran que la biodisponibilidad de dicho material se modifique, tal como lo concluye la solicitante, y los datos del estudio de la velocidad de disolución (folio 119) no muestran el análisis matemático y estadístico que le permiten llegar a la conclusión de que el cristal

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47310

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-074815

reivindicado presenta una mayor velocidad de disolución. Además, el intervalo de tiempo (0.25 a 1 minuto) utilizado en el estudio es insuficiente para demostrar y concluir acerca del comportamiento de la velocidad de disolución del compuesto en mención y en consecuencia, esta Oficina considera que no hay evidencia de un efecto o propiedad diferente a lo divulgado en el estado de la técnica y reportado para polimorfos conocidos de agomelatina.

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

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en: ¿cómo obtener formas cristalinas alternativas de agomelatina?

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

Según los datos suministrados por la solicitante, la forma V de agomelatina tiene una velocidad de disolución de 106.32µg/mL/min y la forma conocida en arte previo tiene una velocidad de disolución de 78.69µg/mL/min, sin embargo, en dicho estudio se refiere que los primeros puntos de recolección no se estabilizaron, razón por la cual se inserta una imagen de datos corregidos pero no se muestran los criterios utilizados para la corrección realizada a los datos y, por lo tanto, no es posible concluir que los datos presentados demuestren un avance técnico significativo en relación con la forma cristalina que fue anticipada en el estado de la técnica.

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico.

El documento D2 (folios 92 a 97) enseña que el polimorfismo es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico, ya que de no realizarse esta labor podrían presentarse casos de inestabilidad o falta de efectividad de los medicamentos preparados con dichos polimorfos, debido a que la transformación de un polimorfo en otro se presenta por procesos como compresión, pulverización, o por la mezcla con algunos excipientes. Por tal razón, es importante que dentro de un proceso de caracterización de un polimorfo se tengan en cuenta varios factores, entre ellos las interacciones con los posibles auxiliares de formulación. Adicionalmente, el documento D2 señala que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que 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 (Fl. 93, Pág. 1913 ambas columnas).

Adicionalmente, el documento D2 señala que entre las diferentes formas cristalinas de un compuesto pueden variar propiedades como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras (Fl. 93).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47310

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-074815

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, el cual divulga la capacidad de la agomelatina de cristalizar, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en el documento D2 (Fls. 92 a 97) para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión que, además, pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos.

En ese orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la agomelatina, que es nuevo por no encontrarse el reporte de los datos DRX. Sin embargo, no se puede concluir que tiene nivel inventivo, porque la estructura ya había sido sintetizada con anterioridad y ya se había mostrado la capacidad para generar cristales.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría lo divulgado en D1 frente a la posibilidad de que la agomelatina presente polimorfismo y utilizaría los métodos revelados en D2 para determinar la existencia de la forma cristalina V de la agomelatina, reivindicada en la presente solicitud.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, el análisis de patentabilidad realizado no corresponde a un análisis *a posteriori*, por cuanto a la fecha de la presentación de la solicitud se conocía la capacidad de la agomelatina de generar aglomerados cristalinos, tal como lo enseña el documento D1 y, por tal razón, una persona normalmente versada en la materia tendría la motivación razonable de aplicar los conocimientos ya enseñados en el documento D2, con el objetivo de obtener agregados cristalinos alternativos de agomelatina ya conocida en el documento D1. Adicionalmente, dicho análisis no está relacionado con métodos de predicción de formas cristalina, como lo afirma la solicitante.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "NUEVA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Maria Victoria Liebbe Lozano, en su calidad de apoderada de la sociedad Les Laboratoires Servier, o a quien hagan 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

Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47310

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-074815

el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C. el 31 Jul 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO
Calle 122 No 48 - 11
Bogotá D.C.

Elaboró: Maria Del Pilar Obando Patiño ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Laura Victoria Camacho Castellanos ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓