

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-76384

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 03 de agosto de 2006 con el N° 06-076384-00000-0000, por la sociedad Bristol-Myers Squibb Company, a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCESO PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-AROMÁTICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2005/003728 del 04 de febrero 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 N° 05840, notificado el 01 de abril de 2011, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud, en cuanto a la carencia de nivel inventivo, conforme lo establece el artículo 18 de la Decisión anteriormente mencionada.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 06-076348-00013-0000 del 08 de agosto de 2011, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 8 (Fls. 380 a 382) que rempazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que 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 No: 15528

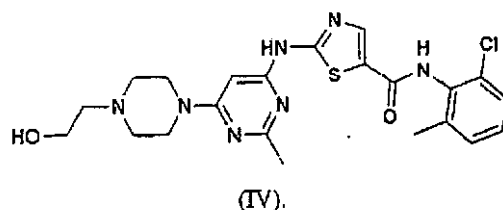
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-76384

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 8, contenidas en los folios 380 a 382, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

El objeto de la invención consiste en la necesidad de proveer formas cristalinas del compuesto de la fórmula (IV)



Para solucionar este problema, la solicitud estudiada proporciona el monohidrato cristalino y el solvato etanólico para el compuesto de la fórmula (IV).

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de febrero de 2004, que corresponde a la solicitud US 60/542,490.

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	US 6596746	Cyclic protein tyrosine kinase inhibitors.	22/07/2003
D2	Libro	Farmacia Práctica Remington (19a edición, Editorial medica panamericana, Capítulo 83 preformulación, polimorfismo (págs.. 226-2231)	1998

El documento D1, divulga compuestos cíclicos, sus composiciones útiles para el tratamiento de desordenes asociados con tirosina cinasa (abstrac y ejemplo 445).

Así mismo, el documento D2 revela el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15528
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-76384

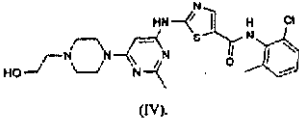
dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras.

6.3. Nivel inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina: "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".

Expuesto lo anterior, a continuación se presenta una tabla en donde se realiza 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

Solicitud	D1	D2
Monohidrato cristalino del compuesto:  (IV).	Compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hydroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarbozamida. (ej. 455)	Enseña que el fenómeno de poliformismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino.
Patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: 18.0± 0.2, 18.4± 0.2, 19.2 ± 0.2, 19.6 ± 0.2, 21.2 ± 0.2, 24.5 ± 0.2, 25.9 ± 0.2 y 28.0 ± 0.2. en 2θ; cuando en modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre (CuKα λ = 1,5418 Å)	No se especifica	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos X es un método convencional (págs. 2226-2231)

Después de observar el cuadro anterior, se menciona que el análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación *problema-solución en polimorfos* (Patenting Polymorphs at the European Patente Office¹), posición que ha

1 http://www.pcb.ub.edu/centredepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf
Página 3 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-76384

adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Papathoma² 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 del 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 en el estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.

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. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

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

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

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o si 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.

² Examinadora de patentes de la EPO del área Química Pura y Aplicada.

Página 4 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-76384

El documento del estado de la técnica más cercano es D1, el cual enseña el compuesto denominado N - [2 - cloro - 6 - metilfenil] - 2 - [[6 - [4 - (2 - hydroxietil) - 1-piperazinil] - 2 - metil - 4 - pirimidinil]amino] - 5 - tiazolcarboxamida. Igualmente, menciona que los solvatos de los compuestos son preferiblemente hidratos (Col. 7, líneas 1 a 7) y que el ejemplo 455 puede ser preparado utilizando solventes y materiales que son comercialmente disponibles o fácilmente preparados por una persona versada en la materia (Col. 7, líneas 50 a 55). Por consiguiente, el documento D1 ya divulgaba la existencia del solvato de forma cristalina y su actividad terapéutica como inhibidor de la proteína cinasa (FL. 90).

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

La solicitud se diferencia con el documento D1, en que el cristalino compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hydroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida (monohidrato de la formula IV) presenta un patron de difraccion de rayos X que comprende los siguientes picos: 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 y 28.0 ± 0.2 . en 2θ ; cuando en modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Armstrong a una temperatura de alrededor de 23°C), mientras que en la anterioridad no se especifica dicho patrón.

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

Según lo indicado en la descripción de la presente solicitud, el efecto técnico que logra la diferencia permite obtener una nueva forma cristalina del compuesto N - (2 - cloro - 6 - metilfenil) - 2 - [[6 - [4 - (2 - hydroxietil) - 1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida (monohidrato de la formula IV), estable y que no es higroscópica al almacenarse.

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

Según se desprende de la descripción, el problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener una nueva forma cristalina mas estable y menos higroscópica del compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hydroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida (monohidrato de la formula IV).

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

De acuerdo con el contenido de la descripción, el solicitante no aporta información que evidencie una menor higroscopicidad y mayor estabilidad del monohidrato de la fórmula

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-76384

IV reclamado pues los anexos 1, 2 y 3, presentados por la solicitante a folios 380 a 382, no corresponden a datos comparativos que demuestren algún tipo de perfil de estabilidad superior al compuesto de monohidrato comparado con otras formas cristalinas, toda vez que corresponden a espectros de difracción de rayos X de los polimorfos de estructura cristalina y no permiten evaluar la estabilidad.

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

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia, porque la anterioridad D2 ya divulgaba que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras.

Igualmente, dicho documento menciona que el determinar dichas propiedades fisicoquímicas es una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de tales estudios, se investiga habitualmente: (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 325, pág. 2227). Una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl. 325, pág. 2227).

Por otra parte, es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en el documento D1 ya se divulga la capacidad del compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida de permanecer en forma de solvato, especialmente hidrato (Col. 7, líneas 1 a 7), se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en el documento D2 para reproducir los hidratis de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Fl. 326).

Visto lo anterior, se advierte que el producto reivindicado 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.

Frente al polimorfismo, esta Oficina reitera que es una característica de la mayoría de las sustancias sólidas. Al parecer todos los materiales orgánicos existen en varias formas polimorfas y el número de formas depende de la eficiencia que se les busque

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-76384

(D2. Pág. 245). Además, es conocido que durante el proceso de cristalización algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado cristalino (sólido) y cuando se utiliza agua como solvente se pueden formar hidratos, tal como es el caso de la presente solicitud en donde la sal de hidrato del compuesto de fórmula IV ya se había sugerido en el documento D1 (Col. 7, líneas 1 a 7).

La anterior divulgación, en conjunto con la bibliografía básica utilizada por el técnico medio en donde se establece que existen procedimientos mediante los cuales el preformulador puede preparar los polimorfos de un mismo compuesto para luego caracterizarlos por métodos convencionales, como el patrón de difracción de rayos X para, posteriormente, determinar el desempeño de cada uno de los polimorfos obtenidos, demuestra que lo que se está realizando es un trabajo de rutina dentro del ámbito farmacéutico.

Así mismo, se aclara que los documentos D1 y D2 no sólo constituyen una invitación para la obtención de nuevas formas cristalinas para un ingrediente activo conocido, sino que también brindan información suficiente para derivar el monohidrato cristalino de compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida reclamado en la solicitud estudiada. Por consiguiente, la solicitud carece de nivel inventivo toda vez que se refiere a la obtención de un polimorfo mediante un procedimiento básico, donde una persona medianamente versada en la materia con los conocimientos elementales divulgados en el estado de la técnica, se encontraría en la capacidad de desarrollar.

Frente a los anexos 1, 2 y 3 presentados por la solicitante, se observa que tales documentos corresponden a los espectros de difracción de tres estructuras polimórficas diferentes, las cuales no corresponden a un estudio real de estabilidad.

Por último, esta Oficina aclara que el análisis para el registro de una patente de invención se realiza para cada caso en concreto, teniendo en cuenta los antecedentes y la legislación vigente al momento y lugar en que se efectúe la solicitud. Por tal motivo, la concesión de la misma en un país no determina la concesión automática en otro, aún más atendiendo al principio de territorialidad de la ley, el cual expresa que los derechos de propiedad industrial se circunscriben al entorno geográfico en el que se concedieron, gozando de autonomía cada país para efectos del examen de patentabilidad.

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 "PROCESO PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-AROMATICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15528

Por la cual se deniega una patente de invención

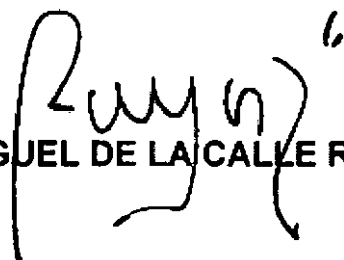
Rad. PCT/06-76384

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Álvaro Correa Ordóñez, en su calidad de apoderado de la sociedad Bristol-Myers Squibb Company, 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.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 20 Mar 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
Av. 82 No 10-62 Piso 6.
Bogotá D.C.

Elaboró: Mario Andres Carvajalino ✓
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓