

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 5 de diciembre de 2006, con el No. 06 – 122406 – 00000 – 0000, por el doctor Humberto Rubio Camacho, en su calidad de apoderado de la sociedad GRÜNENTHAL GmbH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE (-)-(1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPI)-FENOL”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2005/006884 del 27 de junio 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 Oficios Nos. 06483 y 05846 notificados el 14 de mayo de 2010 y 1 de abril de 2011, respectivamente, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la solicitud.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 20 de septiembre de 2010 y el 17 de junio de 2011, atendió de forma oportuna los requerimientos efectuados a la solicitud y presentó aclaraciones. Asimismo, con el escrito del 20 de septiembre la solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 102 a 104), 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

Página 1 de 9

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 363215507

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 15, contenidas en los folios 102 a 104, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una forma cristalina más estable de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que la contienen.

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 28 de junio de 2004, que corresponde a la solicitud europea No. 04015091.4.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 110 del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento, anterior a la fecha de la prioridad invocada y relacionado con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	ES 2115298	Nuevos derivados de 1-fenil-3-dimetil-amino-propano, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.	16 – 06 – 98
D2	Libro	Farmacia Remington	1995

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento ES 2115298 (en adelante llamado D1) enseña el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol en su forma polimórfica B, obtenido mediante cristalización (Fls. 78 a 81).

El documento Farmacia Remington (en adelante llamado D2) menciona que la tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina y, una vez demostrado, se dispone de numerosas técnicas para identificarlas, así como es necesario establecer las condiciones en las cuales se puede producir cada una de esas formas, tales como el disolvente y la velocidad de cristalización. Dichos procedimientos son rutinarios, ya que las diferentes formas polimórficas de un mismo compuesto activo presentan propiedades fisicoquímicas diferentes entre sí, tales como la estabilidad, solubilidad, etc., y permiten obtener la materia prima más adecuada para su incorporación dentro de formas farmacéuticas (Fls. 82 a 90).

7.1. 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:

"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 (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el "estado de la técnica", en el primero, se coteja la invención con las "anterioridades" existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención'

(...)

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'."1

De acuerdo con lo mencionado, esta Oficina determina que la solicitud bajo estudio carece de nivel inventivo, comoquiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de la misma es obvia, tal y como se demostrará a continuación:

La reivindicación 1 protege:

- Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol
- Patrón de rayos X a 15.1, 16.0, 18.9, 20.4, 22.5, 27.3, 29.3 y 30.4

Realizando una comparación de las características técnicas esenciales de la materia contenida en la reivindicación 1 frente a las del estado de la técnica (D1 y D2) se obtiene la siguiente tabla:

Características esenciales del objeto de estudio	D1	D2
clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol	clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol	---
Forma cristalina A	Forma cristalina B	Polimorfismo en activos farmacéuticos
Patrón de rayos X a 15.1, 16.0, 18.9, 20.4, 22.5, 27.3, 29.3 y 30.4	---	Caracterización de polimorfos por DRX
Mayor Estabilidad	---	Diferentes polimorfos de una misma sustancia presentan diferentes estabilidades

Visto lo anterior, y teniendo en cuenta que en la solicitud se reclama una forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol, el

1 Proceso 095-IP-2010.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

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

Al respecto la Dra. Papathoma³ 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 en el estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

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

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de 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 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

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

³ Examinadora de patentes de la EPO del área Química Pura y Aplicada.
Página 5 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

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 más cercano del estado de la técnica es D1, que revela el compuesto clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol en su forma polimórfica B.

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

La diferencia con D1 radica en que no se revela de manera específica la forma polimórfica B de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol ni su patrón de difracción de rayos X en polvo.

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

El efecto técnico que se logra con dicha diferencia es un aumento de la estabilidad del compuesto.

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

El problema técnico objetivo sería proporcionar una forma cristalina alternativa de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol con estabilidad mejorada.

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

Dicho problema lo soluciona D2, el cual revela que diferentes polimorfos del mismo compuesto farmacéutico presentan diferentes estabilidades entre sí como si fueran dos compuestos diferentes (pág. 2226; Fl. 86).

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

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo, se aprecia que su solución es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que un técnico medio en preformulación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

sabiendo que el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol presenta polimorfismo (forma B), tal como se enseña en D1, se vería motivado por la sugerencia de D1 a buscar otras formas polimórficas alternativas del compuesto y establecer las condiciones para su obtención, con la expectativa de obtener la forma polimórfica más estable para adaptarla a formas farmacéuticas, tal como lo enseña D2.

Ahora bien, la reivindicación 6 se relaciona con:

- Un procedimiento para la obtención de forma cristalina A de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol que comprende:
- Disolver (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol en acetona, acetonitrilo o isopropanol.
- Dejar cristalizar.
- Aislar cristales.

Realizando una comparación de las características técnicas esenciales de la materia contenida en la reivindicación 6 frente a las del estado de la técnica (D1 y D2) se obtiene la siguiente tabla:

Característica esencial del objeto reivindicado	D1	D2
Disolver activo en acetona, acetonitrilo o isopropanol	Disolver activo en diisopropil éter	Importancia de establecer las condiciones de cristalización para cada polimorfo (solvente, velocidad, temperatura)
Dejar cristalizar	Dejar cristalizar	
Aislar cristales	Aislar cristales	

Como se observa, el estado de la técnica más cercano es D1, pues revela el procedimiento de obtención del polimorfo B de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol. Asimismo, la diferencia con respecto a D1, radica en el cambio de solvente de cristalización.

El efecto que confiere dicha diferencia es la obtención del polimorfo A de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol. Por lo tanto, el problema técnico objetivo es proporcionar un procedimiento de obtención del polimorfo A de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol.

Sin embargo, el problema lo soluciona D2, ya que enseña que hay que establecer las condiciones de cristalización para cada una de las formas polimórficas de un principio activo (pág. 2229; Fl. 86). Teniendo en cuenta lo anterior, se concluye que su solución

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

es una derivación evidente del estado de la técnica, debido a que una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar el procedimiento para obtener el polimorfo B de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol revelado en D1 y proceder a establecer las condiciones (cambio de solvente, temperatura, etc.) para poder producir el polimorfo A, tal como lo enseña D2.

En consecuencia, la solicitud estudiada carece de nivel inventivo al tenor del artículo 18 de la Decisión 486.

7.2. Sobre la respuesta de la solicitante

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

El solicitante en su respuesta argumenta que el polimorfo reivindicado es no sólo más estable, sino que también es estable bajo presión y condiciones de estrés y que dicho resultado no pudo haberse esperado en el arte previo (respuesta al Oficio No. 05846; Fls. 108 y 109).

Frente a la anterior, esta Oficina concluye que al revisar los datos aportados por el solicitante, se aprecia que para el lote B, que contiene la forma B revelada en D1, y después de la prueba realizada, se mantiene el 95% del mismo y no queda claro si realmente el compuesto es inestable o no en comparación con el polimorfo A, es decir, la tendencia es que espontáneamente se produce el polimorfo B y no es un indicador de inestabilidad, sino de tendencia a formar un ordenamiento por sobre otro. De otra parte, D2 (pág. 2226; Fl. 86) ya enseña que diferentes polimorfos de una misma sustancia difieren en propiedades como su estabilidad y, por lo tanto, era de esperar que dicha propiedad variara entre los polimorfos A (reivindicado) y B (D1, ej. 25, pág.19, Fl.79) de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol. En conclusión, el resultado que se pretende mostrar como sorprendente, realmente no lo es a la luz de la combinación de enseñanzas de D1 con D2 que, como se vio, sugieren el objeto de la presente solicitud.

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 "FORMA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE (-)-(1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPILO)-FENOL".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9832

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-122406

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Humberto Rubio Camacho, en su calidad de apoderado de la sociedad GRÜNENTHAL GmbH, 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 28 Feb 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


ADOLFO LEÓN VARELA SÁNCHEZ

Doctor
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Carrera 7 N° 74 – 64 Ofic. 506
Bogotá D.C.

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