

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

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 en esta Superintendencia el 8 de abril de 2013, con el N° 13-090985-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Astrazeneca AB y Nektar Therapeutics, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CONJUGADO DE NALOXOL-PEG CRISTALINO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/SE2011/051161 del 29 de septiembre de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 670 del 28 de junio de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10463, notificado por fijación en lista el 26 de agosto de 2014, 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, 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° 13-090985-00007-0000 del 19 de noviembre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 8 que reemplaza(n) 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 8, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

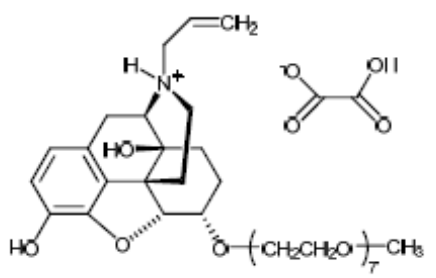
El problema técnico consiste en identificar las formas cristalinas de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985



Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sales cristalinas de tipo oxalato de mPEG₇-O-naloxol, denominadas forma A y forma B

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de septiembre de 2010, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Poster	"NKTR-118 (Oral PEG-Naloxol), a PEGylated Derivative of Naloxone: Demonstration of Selective Peripheral Opioid Antagonism After Oral Administration in Preclinical Models"	Septiembre 2007
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009
D3	Journal of Pharmaceutical Sciences 66, número 1, pp. 2 a 19.	Pharmaceutical salts	01/1977

El documento D1¹ divulga el compuesto naloxona-PEG denominado NKTR-118, el cual se absorbe rápidamente luego de su administración oral con elevadas selectividad periférica antagonista opioide y con adecuada seguridad y perfil farmacocinético.

El documento D2² enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden dar lugar a formas cristalinas con diferentes propiedades

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20090901&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=US&NR=7582770B2&KC=B2&ND=4)

[FT=D&date=20090901&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=US&NR=7582770B2&KC=B2&ND=4](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20090901&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=US&NR=7582770B2&KC=B2&ND=4)

² H.G. Brittain. "Polymorphism in Pharmaceutical Solids". Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009. Págs. 334 y 335

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Págs. 318 a 430).

El documento D3³ enseña los efectos químicos, biológicos, físicos y económicos que pueden obtenerse al convertir un compuesto farmacéutico en una sal (Págs. 1 a 17).

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”*.

En el presente caso, los cristales reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG₇-O-naloxol que presenta (...) de la forma B...”* (Ver radicado N° 13-090985-00007-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Una sal cristalina de oxalato de mPEG ₇ -O-naloxol, donde la forma B comprende picos de difracción de rayos X en 13.2; 7.9; 7.0; 6.6; 6.0; 5.7; 5.2; 5.1; 4.91; 4.86; 4.78; 4.71; 4.48; 4.44; 4.39; 4.17; 4.09; 3.95; 3.91; 3.88; 3.69; 3.63 y 3.43; 3.29; 314; 3.01.	Divulga el compuesto naloxona-PEG denominado NKTR-118, no divulga ningún DRXP	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)
Una sal cristalina de tipo fosfato de mPEG ₇ -O-naloxol con valores de DRXP (Å) que comprenden 21.0; 12.1; 10.5; 9.8; 8.2; 7.9; 7.6; 7.9; 6.5; 6.1; 5.9; 5.3; 5.2; 5.0; 4.83; 4.54; 4.24; 4.09; 4.02; 3.98; 3.81; 3.75; 3.64; 3.58; 3.53; 3.35 Y 3.12.		Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)

3 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600660104/abstract>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office⁴) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que enseña el compuesto PEG-naloxol denominado NKTR-118, el cual posee propiedades ventajosas en relación con la forma no pegilada, debido a que se absorbe rápidamente luego de su administración oral con elevada selectividad periférica antagonista opiode y con adecuada seguridad y perfil farmacocinética, y bajo paso a través de la barrera hemato-encefálica lo cual minimiza los efectos secundarios indeseados (documento completo).

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

La solicitud se diferencia de D1 en que la anterioridad no establece que el compuesto mPEG7-O-naloxol pueda encontrarse en forma cristalina de las sales oxalato y fosfato y no se especifican los parámetros del espectro de difracción de rayos X.

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 logra las nuevas configuraciones cristalinas de las sales oxalato y fosfato de mPEG7-O-naloxol, consiste de acuerdo con los estudios presentados por la solicitante en que la forma cristalina B posee una mayor estabilidad con respecto a la base libre, sin embargo no se divulga ningún estudio que evidencie un efecto técnico para la sal fosfato o para la forma A de la sal oxalato.

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 desarrollar la sales e identificar las forma polimórficas del compuesto mPEG7-O-naloxol previamente divulgado en D1?

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

De acuerdo con la información suministrada en la solicitud, la forma cristalina B del oxalato de mPEG7-O-naloxol con una humedad relativa de hasta 75% induce a que la sal se licue

⁴ http://www.pcb.ub.edu/centredepateents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

por la captación de humedad sin un incremento de las impurezas asociadas a la sal, en relación con la base libre, en la cual la concentración de glicidaldehído aumentó de 1.6 ppm a 440 ppm cuando se almacenó a 40°C. Sin embargo, estos resultados no evidencian una ventaja o superioridad real de las formas cristalinas reivindicadas, debido a que los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad física como lo es estabilidad del sólido, lo cual corresponde a parte de los estudios comunes de preformulación que buscan identificar las formas cristalinas y polimorfos de un producto. Del mismo modo, los estudios se limitan a evaluar la higroscopicidad y estabilidad de la forma B de la sal oxalato de mPEG7-O-naloxol, pero no evidencian ningún efecto o aplicación ventajosa de la forma A o de la sal fosfato del compuesto mPEG7-O-naloxol; por lo tanto los resultados no corresponden a una ventaja real frente al fármaco base el cual ya era conocido, y para el cual ya eran conocidas sus ventajas farmacológicas antagonizando el efecto constipativo periférico de la morfina, con una menor permeación al cerebro en relación con la naloxona base y manteniendo un adecuado efecto analgésico en el tracto gastrointestinal con una favorable seguridad y perfil farmacocinético.

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 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran divulgadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las que se encuentran la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son extremadamente interesantes para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte del actuar común en el desarrollo farmacotécnico.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones ácidos más comunes entre los que se encuentre el ión fosfato (Pág. 79 y 80). Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente. De las muchas sales sintetizadas, la forma salina preferida se selecciona por los químicos farmacéuticos principalmente sobre una base práctica tal como: costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas es ampliamente conocido⁵.

En consecuencia, la formación de de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en D2 (págs. 79 y 80), el cual divulga el catión sodio como farmacéuticamente aceptable y uno de los preferidos en la industria farmacéutica. Igualmente, es conocido que una forma salina la mayor parte de las veces imparte mayor solubilidad en agua, es menos tóxica o disminuye la velocidad de disolución lo que podría beneficiar a los químicos y formuladores.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un solvatomorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Ramán (Pág. 318) etc.

Por lo anterior, una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, el cual sugiere las ventajas farmacológicas del compuesto mPEG7-O-naloxol, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para desarrollar sales alternativas e identificar otras posibles formas cristalinas de la molécula en cuestión, que además pueden ser caracterizados por métodos cristalográficos, de espectroscopia vibracional (Pág. 318). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de un nuevo derivado cristalino envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y que la capacidad de formar sales y polimorfos es una propiedad intrínseca de dicho compuesto; es decir, la identificación del cristal de la sal de sodio y la forma amorfa de esta no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de los sólidos de las sales oxalato y fosfato del compuesto mPEG7-O-naloxol, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado

⁵ Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

a una mejora en sus propiedades o actividad.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino de las sales oxalato y fosfato del compuesto mPEG7-O-naloxol, que aunque son nuevas por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X, se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud y que se discutió anteriormente.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre polimorfismo y formación de sales revelados en D2, al compuesto de la fórmula (1), con el fin de determinar la existencia una forma cristalina y amorfa para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión las sales cristalinas de la reivindicación 1 y los cristales de la sal fosfato de la reivindicación 8 junto con sus dependientes y las composiciones que las contienen carecen de nivel inventivo.

Las reivindicaciones 2 y 3 reclaman un procedimiento para preparar una sal tipo oxalato del compuesto mPEG7-O-naloxol:

Características esenciales	D1	D3
Reiv. 2: Un método para producir una sal tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, comprendiendo el método: disolver la base libre de mPEG7-O-naloxol en 2 volúmenes relativos de acetonitrilo; añadir 3 equivalentes de agua a la solución de mPEG7-O-naloxol disuelto; añadir ácido oxálico en acetato de etilo al mPEG7-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.	Divulga el compuesto base PEG-naloxol denominado NKTR-118, este compuesto posee propiedades ventajosas en relación con la forma no pegilada	Procesos para la obtención de sales y sus formas cristalinas de un compuesto sólido. (Pág. 002). La formación de sales es una reacción ácido-base que implica una transferencia de protones o una reacción de neutralización y es por lo tanto controlada por factores que influyen en tales reacciones. (Pág. 003, col. izquierda). La tabla I categoriza todas las formas de sal aprobadas por la FDA, entre las que se encuentran citrato, tartrato, metilsulfato, cloruro y bromuro.
Reiv. 3: Un método para producir una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, donde la sal comprende una especie iónica de mPEG7-O-naloxol y ácido oxálico comprendiendo el método: disolver la base libre de mPEG7-O-naloxol en 2 volúmenes relativos de etanol;		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

añadir 8 volúmenes relativos de éter t-butil metílico a la solución de mPEG7-O-naloxol disuelto; añadir ácido oxálico en éter t-butil metílico al mPEG7-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.		
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 2 y 3, porque D1 enseña el compuesto PEG- naloxol, la anterioridad indica la efectividad y ventajas biológicas de este compuesto frente a la base de naloxol.

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 2 y 3 con respecto a D1, consiste en que la anterioridad no establece de manera específica las etapas un proceso para la obtención de la sal tipo oxalato del compuesto PEG- naloxol.

Por su parte, el documento D3 enseña que la formación de sales consiste en una reacción ácido-base con transferencia de un protón, o puede ser una reacción de neutralización y en teoría todo compuesto que exhiba características ácidas o básicas puede formar una sal (Pág. 003).

El efecto que logra el método de la reivindicaciones 2 y 3 consiste en que permite la obtención de las sales del compuesto PEG- naloxol alternativas con propiedades fisicoquímicas de estabilidad e higroscopicidad diferentes.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo aplicar las técnicas de formación de sales divulgadas en el estado de la técnica para identificar las formas salinas alternativas del compuesto PEG- naloxol?

Sin embargo, la persona versada en la materia sabe que la forma salina modifica las propiedades físicas y farmacotécnicas de un activo, lo que es de gran utilidad para los formuladores (Pág.003, col. derecha). Por otra parte, la solicitud carece de información que permita establecer que las sales obtenidas mediante el proceso reclamado sean en alguna medida inesperadamente ventajosas con relación al compuesto PEG- naloxol previamente divulgado en D1.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, frente a la necesidad de obtener sales del compuesto PEG- naloxol, utilizaría la técnica de formación de sales por reacción ácido base durante la recristalización, como lo sugieren la anterioridad D3, en el compuesto previamente divulgado en D1 para proporcionar así un proceso como el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

reclamado. En consecuencia las reivindicaciones 2 y 3 carecen de nivel inventivo.

En relación con la falta de nivel inventivo de la presente invención, la solicitante señala que de ninguna manera la persona versada en la materia podría tener certeza a partir de las enseñanzas de D1 o D2 con respecto a que sal cristalina de tipo oxalato de mPEG7-0-naloxol efectivamente tendría una forma cristalina particular, que sea identificable, aislable, reproducible y termodinámicamente estable, coma la forma B que es objeto de la presente invención. Agrega la solicitante que para la persona versada en la materia resultaría un hecho innegable que obtener una forma cristalina particular, diferenciable y estable no es de ninguna manera evidente, toda vez que sólo las condiciones correctas podrán producir la forma cristalina deseada. Con base en los resultados experimentales se observó que la base libre de mPEG7-0-naloxol no produjo ninguna forma sólida viable. (Pág. 35; línea 5 - 8). En experimentos de escalado se seleccionaron varios ácidos, incluidos el ácido adípico, decanoico, fumárico, maleico, malónico, matanosulfónico, oxálico, pamoico, fosfórico y toluenosulfónico, para los intentos de escalado con el fin de producir sales de mPEGro-naloxol en una cantidad de aproximadamente 30 mg cada una. Los resultados de los experimentos de escalado de la sal fueron que, de entre los posibles contraiones de ácidos evaluados, solo los ácidos fosfórico y oxálico proporcionaron una forma sólida que pudo ser caracterizada. Por lo tanto, es claro que ninguna de las enseñanzas de los documentos citados en el estado del arte motiva a la persona medianamente versada en la materia para derivar de manera obvia una forma sólida de mPEGro-naloxol adecuada para su caracterización.

En cuanto tiene que ver con los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar que contrario a las afirmaciones de la solicitante, el arte previo en su conjunto sí provee enseñanzas suficientes que direccionan a la persona versada en la materia a identificar la sales y sólidos de un agente activo conocido como el mPEG-O-naloxol, con la finalidad de imprimir propiedades farmacotécnicas favorables al activo. Como se indicó en el examen de patentabilidad, el documento D1 ya había dado a conocer las ventajas del activo PEG- naloxol, las cuales están relacionadas con una absorción rápida luego de su administración oral con elevadas selectividad periférica antagonista opioide y con adecuada seguridad y perfil farmacocinético, y bajo paso a través de la barrera hemato-encefálica lo cual minimiza los efectos secundarios indeseados. Si bien de acuerdo con las observaciones realizadas por la solicitante la base libre de mPEG-O-naloxol se presenta como un aceite susceptible a degradación oxidativa al exponerse al aire, esta Superintendencia considera que la persona versada en la materia enfrentada a estos problemas consideraría las enseñanzas de D2 y se vería motivada a modificar las propiedades físicas de este agente mediante técnicas conocidas como son la formación de sales y la obtención de cristales de los mismos.

Esta Oficina indicó a la solicitante que el documento D2 divulga de manera extensiva las técnicas de obtención de sales, cristales y los métodos de caracterización de los mismos. El documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

incrementar sus solubilidades en agua. Si bien la anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones ácidos más comunes entre los que se encuentre el ión fosfato (Pág. 79 y 80), esto no es limitante para que la persona versada en la materia no utilice contraiones adicionales. Es igualmente conocido que las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente por ello es evidente que deben realizar múltiples ensayos y plantear numerosos diseños experimentales con el fin de determinar las formas salinas que ofrezcan mayores ventajas. De las muchas sales sintetizadas, la forma salina preferida se selecciona por los químicos farmacéuticos principalmente sobre una base práctica tal como: costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas es ampliamente conocido⁶. Por lo tanto, esta Oficina ratifica que la obtención y caracterización de una forma salina de un agente farmacéutico hace parte de un extenso desarrollo farmacotécnico del mismo, que se fundamenta en técnicas conocidas a partir de las cuales el formulador identifica formas salinas adecuadas para el desarrollo de formas farmacéuticas. Sin embargo, este proceso no imprime ventajas al fármaco en sí ya que el mismo se había sintetizado con anterioridad y al solvatarse provee la misma actividad terapéutica.

Indica la solicitante que de ninguna manera la persona medianamente versada en la materia tendría alguna motivación a partir de los documentos D1, D2 y D3 para seleccionar específicamente los contraiones de los ácidos fosfórico y oxálico con la amplia expectativa de lograr una forma sólida que sea identificable como la forma B que es objeto de la presente invención. Aun existiendo la posibilidad de que se presente más de una forma cristalina de un compuesto, puede ocurrir que termodinámicamente no sea factible aislar una nueva forma cristalina, tal como por ejemplo lo señala Joel Bernstein, un investigador con amplia experiencia en la química del estado sólido en su libro "Polymorphism in Molecular Crystals". Así mismo, se resalta que el obtener una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG7-O-naloxol es altamente deseable porque dentro del campo técnico es conocido que no se dispone de ninguna forma sólida de la sustancia farmacológica mPEG-O-naloxol, que actualmente se comercializa y aísla como un aceite en forma de base libre.

En relación con los anteriores argumentos, esta Oficina encuentra que los documentos allegados por la solicitante tan solo ratifican que no es posible desarrollar una sal o un sólido cristalino con la finalidad de resolver un problema técnico puntual ya que como bien lo señala la solicitante las condiciones requeridas para preparar los polimorfos hasta ahora desconocidos de ninguna manera son obvias. Estamos de acuerdo con que hasta ahora no existen métodos sistemáticos exhaustivos para determinar de manera factible estas condiciones. En consecuencia, como se ha explicado la capacidad de formar sales y polimorfos es una propiedad que obedece a la naturaleza del agente activo en estudio y el identificar las sales y sus propiedades de ninguna manera puede considerarse una ventaja inesperada o sorprendente.

⁶ Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

Esta Superintendencia reitera que la presente solicitud carece de altura inventiva ya que como se indicó anteriormente la formación de sales y cristales no se fundamenta en un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, sino más bien se basa en múltiples ensayos aleatorios cuyos resultados no pueden preverse con fundamento en el conocimiento técnico actual, los cuales se ejecutan hasta lograr una forma sólida que evidencie algún potencial, y aunque se trata de nuevos estados cristalinos correspondientes las formas cristalinas oxalato y fosfato de mPEG-O-naloxol, los cristales obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada. Igualmente, los procesos utilizados para desarrollar las sales y los cristales reclamados corresponden a la aplicación de la tecnología de reacción ácido-base y recristalización sugeridas en D2 y D3, sobre la molécula dada a conocer en D1, y al carecer el producto obtenido a través de dicho método de nivel inventivo el método para obtenerlo tampoco es sorprendente ya que no se resuelve ningún problema mediante el mismo.

Argumenta la solicitante que el obtener una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG7-O-naloxol es altamente deseable porque dentro del campo técnico es conocido que no se dispone de ninguna forma sólida de la sustancia farmacológica mPEG7-O-naloxol, que actualmente se comercializa y aísla como un aceite en forma de base libre. Sumado a lo anterior, la forma cristalina, de la invención es mucho más estable, y es más fácilmente purificable que el sólido amorfo. En vista de lo anterior, me permito señalar que a pesar del hecho que el documento D1 se refiera al compuesto PEG- naloxol, las enseñanzas de ninguno de los documentos citados se refiere a la posibilidad de que mPEG7-O-naloxol pueda encontrarse en forma cristalina ni muchos menos de manera particular en forma de las sales oxalato y fosfato y tampoco podrían asegurar que realmente existiría una forma cristalina diferenciable, reproducible y termodinámicamente estable de este compuesto.

En respuesta a los anteriores argumentos, este Despacho reitera a la solicitante que los resultados presentados en la descripción no pueden considerarse como evidencia de una ventaja o superioridad real de las formas cristalinas reivindicadas, debido a que los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad física como lo es estabilidad e higroscopicidad del sólido, lo cual corresponde a parte de los estudios comunes de preformulación que buscan identificar las formas cristalinas y polimorfos de un producto. Del mismo modo, los estudios se limitan a evaluar la higroscopicidad y estabilidad de la forma B de la sal oxalato de mPEG7-O-naloxol, pero no evidencian ningún efecto o aplicación ventajosa de la forma A o de la sal fosfato del compuesto mPEG7-O-naloxol que igualmente son objeto de esta solicitud y por lo tanto los resultados no corresponden a una ventaja real frente al fármaco base. De igual forma, los resultados de la caracterización fisicoquímica presentados en la descripción tales como el patrón de rayos X en polvo, y la evaluación de calorimetría diferencial, son propiedades físicas que se derivan de la naturaleza del estado sólido del agente activo, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

al momento de la presentación de la solicitud. Por su parte, los procesos utilizados para desarrollar los cristales reclamados corresponden a la aplicación de la tecnología de recristalización sugerida en D2 y D3 y al carecer el producto obtenido a través de dicho método de nivel inventivo el método para obtenerlo tampoco es sorprendente ya que no resuelve ningún problema a través del mismo.

Por otra parte, es pertinente aclarar que este Despacho no deja de reconocer que la identificación de las estructuras polimórficas de un agente farmacéutico es una necesidad de la industria farmacéutica, tal como lo establece la literatura y también es cierto que solamente algunos polimorfos o solvatos presentan propiedades deseables. Sin embargo, en este caso particular las sales cristalinas reivindicadas son el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador, consiste en determinar si el compuesto de la solicitud, puede existir en formas salinas con propiedades físicas diferentes y a su vez en otras formas cristalinas, mediante la aplicación de técnicas conocidas como las divulgadas en D2 y D3. Una vez que el preformulador establece que la molécula presenta diferentes formas cristalinas y es capaz de formar polimorfos existen procedimientos con los cuales puede prepararlos en cantidades mayores, en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas; sin embargo el establecimiento de estas condiciones bajo múltiples diseños experimentales de obtención resultan ser destrezas básicas para una persona con formación en química, ya que han sido ampliamente divulgadas en la literatura técnica.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “SALES CRISTALINAS DE OXALATO Y FOSFATO DE mPEG7-O-NALOXOL Y MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN”.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11321

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090985

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “SALES CRISTALINAS DE OXALATO Y FOSFATO DE mPEG7-O-NALOXOL Y MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Astrazeneca AB y Nektar Therapeutics, advirtiéndole(s) 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 13 Mar 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez