

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10517

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-023426

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 19302 del 29 de marzo de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación denominada: "FUMARATO DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILLO", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 04 de mayo de 2012 con el No. 07-023426 00010 0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. por intermedio de apoderado interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

El recurrente sostiene que la solicitud denegada "de manera sorprendente revela un compuesto que es casi 25 veces más biodisponible que la base libre formulada en las mismas condiciones... Así mismo, me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería evidente el gran aporte que hace la invención, toda vez que permite la formulación en una forma de dosificación farmacéutica oral, sólida de un compuesto clase 2 en el BCS, sin que pierda sus propiedades farmacológicas y por el contrario aumentando su biodisponibilidad, y por lo tanto su eficacia terapéutica..."

Considera pertinente señalar que "la ya mencionada solución al problema planteado de ninguna manera es evidente frente al estado de la técnica, toda vez que dicha persona versada en la materia reconocería que no es posible predecir el efecto particular que tendría en la actividad y propiedades fisicoquímicas de un compuesto farmacéuticamente activo determinado hacer su derivatización a una sal u otra."

El recurrente afirma que "Aunque la derivatización de un compuesto farmacéuticamente activo en sus sales es una práctica altamente difundida, la escogencia de una sal particular para su formulación no es de ninguna manera evidente y requiere de la inventiva del investigador. En primer lugar me permito resaltar que, si bien dentro del campo técnico de la invención generalmente se derivatizan los compuestos farmacéuticamente activos en sus sales en el proceso de formulación, el investigador no puede de ninguna manera predecir cuáles

Página 1 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10517

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-023426

serán específicamente las propiedades del compuesto obtenido, en cuanto a su actividad biológica y su comportamiento fisicoquímico, por lo que no podría de antemano suponer que una u otra sal brindaría la solución al problema abordado."

En su opinión "la persona versada en la materia reconocería que no es posible predecir si la formulación como una sal específica de un compuesto dado en realidad va a ser efectiva para obtener los resultados deseados, o incluso si es posible obtener una sal con un contraión particular."

Añade que "la persona versada en la materia reconocería que algunas sales pueden mejorar la solubilidad en agua del compuesto activo, pero dicha solubilidad se ve afectada por las condiciones particulares de pH que varían a lo largo del tracto gastrointestinal, y por lo tanto la derivatización no necesariamente conduce a una mayor biodisponibilidad del compuesto... Es decir, si bien la derivatización en sales modula las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, en gran medida el mecanismo particular de absorción de las sales dependerá de la estructura del compuesto original. En vista de lo anterior, resulta indiscutible que para la persona versada en la materia no sería evidente que al emplear una sal específica de un compuesto farmacológicamente activo se obtendría una biodisponibilidad mejorada, máxime cuando el efecto final obtenido debido a la derivatización puede variar según un gran número de factores fisicoquímicos propios de la molécula original".

Considera que de los datos proporcionados como anexos a su memorial, es indiscutible que "la adición en la formulación de surfactantes como el lauril sulfato de sodio señalado por el examinador, de ninguna manera incrementan la biodisponibilidad del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, toda vez que esta composición es casi 25 veces menos biodisponible que una solución oral de la base libre... Es decir, estos ensayos comprueban que de forma sorprendente al emplear el fumarato de 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo es posible obtener una biodisponibilidad equiparable a la de una solución de la base libre, resultado que no se debe a los excipientes adicionados sino a la derivatización del principio activo, es decir a que corresponda a una sal de fumarato."

Anota por otra parte que "la estabilidad cristalográfica del fumarato de la invención fue comprobada por el solicitante... Así mismo, el solicitante ha comprobado que a una temperatura cercana a la ambiente (entre 25 y 26.5 °C), el mencionado fumarato de la invención se mantiene estable aún a diferentes valores de humedad relativa (RH), cambiando de peso de forma insignificante, lo que demuestra sus propiedades adecuadas para la formulación en una forma de dosificación oral sólida..."

Página 2 de 7

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 337656407

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: 10517

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-023426

Con respecto al documento D1 señala que *"no considera de ninguna manera composiciones farmacéuticas... el documento D1 hace referencia a la síntesis del 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo...*

Adicionalmente este documento indica la posibilidad de obtener N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto, sin enseñar de manera específica ninguna sal del compuesto de fórmula (I)... Más aún, el documento D1 no ejemplifica ninguna composición farmacéutica del compuesto allí obtenido, sino que su objetivo principal es describir el método de síntesis para dicho compuesto, ..."

Frente al documento D2 manifiesta que su objeto es *"proporcionar compuestos que tengan actividad como inhibidores de la replicación del VIH, pero de ninguna manera se dedica a mostrar los posibles problemas de formulación que pudieran presentar cada uno de dichos compuestos... Por lo tanto, a la luz de lo revelado en D2 la persona versada en la materia no tendría ninguna razón para suponer: (a) que el compuesto 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en particular tendría una alta actividad como inhibidor de la replicación del VIH, (b) que dicho compuesto tendría una baja biodisponibilidad, (c) que la mejor manera de aumentar la biodisponibilidad de este compuesto sería realizar su derivatización formando una sal de adición ácida y (d) que la sal con mejores propiedades sería el fumarato".*

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En cuanto se refiere a que la solicitud denegada de manera sorprendente *"revela un compuesto que es casi 25 veces más biodisponible que la base libre formulada en las mismas condiciones... Así mismo, ... para la persona versada en la materia sería evidente el gran aporte que hace la invención, toda vez que permite la formulación en una forma de dosificación farmacéutica oral, sólida de un compuesto clase 2 en el BCS, sin que pierda sus propiedades farmacológicas y por el contrario aumentando su biodisponibilidad, y por lo tanto su eficacia terapéutica..."*, vale aclarar que los documentos D1 y D2 en forma independiente revelan que el compuesto 4-(((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo puede formar sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido, entre los que se menciona el ácido fumárico (documento D1 -pág. 15- y documento D2 -pág. 8-). Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia en vista de lo divulgado en los documentos D1 y D2 se vería motivada a obtener sales como la sal fumarato del compuesto 4-(((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo pues esta

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10517

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-023426

es una tarea que se realiza de forma rutinaria durante la etapa de preformulación¹ ya que es una manera de modificar propiedades de un compuesto, tales como estabilidad física y química, higroscopicidad, grado de flujo y solubilidad, mas no su actividad farmacológica. Por lo tanto, a pesar de no ser posible predecir cuál será el comportamiento de una sal específica (ya que esto es propio de cada molécula y no una característica que el investigador pueda moldear), la labor de obtener diferentes sales de un compuesto y determinar sus propiedades es una labor habitual de la etapa de preformulación y por lo tanto no presenta nivel inventivo.

En cuanto al argumento de que *"Aunque la derivatización de un compuesto farmacéuticamente activo en sus sales es una práctica altamente difundida, la escogencia de una sal particular para su formulación no es de ninguna manera evidente y requiere de la inventiva del investigador..."*, se aclara que los documentos D1 y D2 previamente revelaban que el compuesto base 4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo puede formar sales farmacéuticamente aceptables con el ácido fumárico, por lo tanto no se encuentra nivel inventivo en el hecho de determinar las propiedades de dicha sal. Además, tal como el mismo solicitante señala esta es una práctica altamente difundida dentro del campo farmacéutico y teniendo en cuenta que una persona de nivel medio² versada en la materia conoce que las sales fumarato son comúnmente usadas y aprobadas para su comercialización, se vería motivada a obtener la sal fumarato del compuesto 4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo y determinar si la misma posee las propiedades adecuadas para su formulación en una forma farmacéutica sólida, lo que no resulta para nada sorprendente.

Ahora bien, puesto que los documentos D1 y D2 revelan que el compuesto 4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo puede formar sales farmacéuticamente aceptables con el ácido fumárico, como se dijo, no es aceptable el argumento en cuanto a que la persona versada en la materia no puede predecir si es posible obtener una sal con un contraión particular, ya que en este caso los documentos D1 y D2 ya enseñaban que obtener la sal fumarato del compuesto sí era posible.

Con referencia al argumento según el cual la persona versada en la materia *"reconocería que algunas sales pueden mejorar la solubilidad en agua del compuesto activo, pero dicha solubilidad se ve afectada por las condiciones particulares de pH que varían a lo largo del tracto gastrointestinal, y por lo tanto la*

1 Remington farmacia. 19 Edición. Editorial médica panamericana. 1995. Págs. 2233 y 2234.

2 Ídem 1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10517

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-023426

derivatización no necesariamente conduce a una mayor biodisponibilidad del compuesto...", se admite que tiene razón en cuanto a que la obtención de sales modula las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, que el mecanismo particular de absorción de las sales depende de la estructura del compuesto original y que el efecto final obtenido tras la obtención de una sal varía de acuerdo a factores fisicoquímicos propios de la molécula original (para el presente caso la molécula base ya había sido divulgada en los documentos D1 y D2), por lo tanto no es posible establecer que las propiedades de una sal específica obtenida sean consecuencia de la inventiva de un investigador, sino por el contrario son propiedades propias de la molécula que pueden ser determinadas por la aplicación de técnicas conocidas. Además, cabe agregar que la sal reclamada ya se había sugerido previamente en el estado de la técnica (documentos D1 y D2), al igual que ya estaba divulgado su método de obtención (documento D1, pág. 15), por lo tanto este Despacho considera que la sal reclamada se deriva de forma obvia de lo divulgado previamente en el estado de la técnica (documentos D1 y D2) y que la determinación de sus propiedades no es una labor que requiera de actividad inventiva.

Por lo demás, tiene razón el recurrente en cuanto a que los ensayos presentados demuestran que la sal fumarato del compuesto 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo presenta mayor biodisponibilidad que el compuesto base y que esto es independiente del uso de laurilsulfato de sodio en la formulación porque las dos formulaciones sólidas presentan la misma proporción de dicho compuesto. Sin embargo, a pesar de lo anterior esta Oficina reitera que la sal reclamada ya se encontraba sugerida en los documentos D1 y D2, y una persona de nivel medio versada en la materia conoce³ que las sales de un compuesto presentan propiedades diferentes a las del compuesto base; por lo tanto, la determinación de dichas propiedades no se considera que requiera de actividad inventiva.

En cuanto se relaciona con el documento D1, se encuentra que contrario a lo manifestado por la recurrente sí provee composiciones para tratar infecciones virales las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente (pág. 2, líneas 8 a 38 y pág. 3, líneas 1 a 13); por lo tanto, no se acepta el argumento del solicitante en este sentido. Por otro lado, a pesar que el documento D1 no presente los datos de obtención de la sal reclamada en la presente solicitud, dicho documento sí sugería su obtención y además enseña el método para obtenerla (pág. 15).

Por otra parte, frente al contenido del documento D2 y del cual la recurrente

³ Idem 1 y 2
Página 5 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10517

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-023426

considera que a la luz de lo revelado en este "la persona versada en la materia no tendría ninguna razón para suponer: (a) que el compuesto 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en particular tendría una alta actividad como inhibidor de la replicación del VIH, (b) que dicho compuesto tendría una baja biodisponibilidad, (c) que la mejor manera de aumentar la biodisponibilidad de este compuesto sería realizar su derivatización formando una sal de adición ácida y (d) que la sal con mejores propiedades sería el fumarato", conviene aclarar que el análisis de nivel inventivo de la presente solicitud se basa en las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos D1 y D2, y no en dichos documentos en forma aislada. Adicionalmente, como ya se estableció, la determinación de las propiedades de un compuesto específico no requiere de actividad inventiva, por lo tanto a pesar de que el documento D2 no revele que el compuesto 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo tiene una baja biodisponibilidad, una persona versada en la materia podría determinar dicha característica de la molécula y como es de su conocimiento⁴ que una forma de modificar las propiedades de un compuesto es obteniendo sales del mismo, se vería motivado a obtener diferentes sales como la sal fumarato sugerida en los documentos D1 y D2 y verificar cuál de dichas sales obtenidas posee las propiedades adecuadas para ser formulada en una forma farmacéutica sólida.

Finalmente, se aclara al recurrente que el documento D2 señala que el compuesto 4-[[4-[[4-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (compuesto I-f-1 pág. 21) es un inhibidor de la replicación de VIH (resumen), al igual que el documento D1 (pág. 1 líneas 16 a 22); por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia en vista de lo revelado en los documentos D1 y D2, en conjunto, se vería motivada a obtener sales como la sal fumarato sugerida en dichos documentos con el fin de mejorar sus propiedades (como la biodisponibilidad).

Por todo lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 19302 del 29 de marzo de 2012, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

4 Idem 1

Página 6 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10517

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-023426

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 18 Mar 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
notificacionespatentes@lloredacamacho

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