

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

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° 13-090547-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Novartis AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL SÓDICA DEL ÁCIDO (4-{4-[5-(6-TRIFLUORO-METIL-PIRIDIN-3-IL-AMINO)-PIRIDIN-2-IL]-FENIL}-CICLOHEXIL)-ACETICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/054841 del 5 de octubre de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 671 del 15 de julio de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9964, notificado por fijación en lista el 19 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° 13-090547-00005-0000 del 7 de noviembre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 11 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 11, 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 proveer formas cristalinas del compuesto (1). Para resolver

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas cristalinas denominadas modificaciones C, N y O.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de octubre 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	WO 2007/126957	"New Compounds"	8/noviembre/2007
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

El documento D1¹ divulga el compuesto de fórmula (II) (Pág. 106, líneas 11, 12. Ejemplos 5-1), sin embargo la anterioridad no especifica que este corresponda a la una forma cristalina y no divulga el XRPD de dicho sólido.

El documento D2 enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades 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).

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 sólidos cristalinos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una forma cristalina de la sal de sodio de ácido(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético de fórmula (II) ..."* (Ver radicado N° 13-090547-00005-0000)

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007126957&KC=&locale=en_EP&FT=E

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

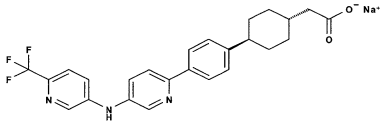
RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

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 forma cristalina de la sal de sodio del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético de fórmula (II):  (II) En forma de:	Divulga el compuesto sal de sodio del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético (Ejemplo 5-1, Pág. 106, líneas 11 y 12).	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)
La modificación C presenta un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende diez o más picos en grados 2θ (+ 0.1 grado) (CuKα λ =1.5418 Å) con valores seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.2, 5.9, 7.4, 8.0, 9.5, 10.7,11.8,13.2,14.3,15.0,16.0,17.0,18.3,19.1, 9.6, 20.7,21.1, 21.4, 22.2, 22.5, 22.9, 23.6, 24.6, 24.9, 26.4, 26.8, 27.6, 28.4, 28.6, 29.4, 30.0, 30.9, 32.6, y 33.4 La modificación N caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende diez o más picos en grados 2θ (+ 0.1 grado) (CuKα λ =1.5418 Å) con valores seleccionados a partir del grupo que consiste en 6.2, 8.3, 13.1, 13.5, 15.0, 16.6, 18.9, 19.6,21.2,21.6; 21.9, 22.8, 24.1, 25.0, 25.9, 27.5, 28.2, 29.4, 30.8, y 32.2; o La modificación O caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende diez o más picos en grados 2θ (+ 0.1 grado) (CuKα λ =1.5418 Å) con valores seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.3. 6.5, 8.7,10.9,13.1,13.7, 15.2, 17.1,17.8,18.5, 19.1, 19.6, 20.4, 21.1, 21.4, 22.1, 22.5, 23.0, 23.9, 24.4, 24.7, 25.3, 26.0, 27.2, 28.3, 29.4, 30.8, 31.6, 32.3, 33.1, 33.8, 35.1, 36.2 y 37.1.	No lo divulga	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office²) 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 la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético (Ejemplo 5-1, Pág. 106, líneas 11 y 12), donde dichas sales retienen la efectividad biológica en el tratamiento de desórdenes asociados con DGAT1.

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 la sal sódica obtenida se encuentre en forma de cristal 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 la nueva configuración cristalina de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético consiste en que algunos de estos sólidos poseen una menor higroscopicidad.

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 polimorfos de la sal sódica del compuesto de fórmula (II) conforme a las enseñanzas de D1?

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

De acuerdo con la información suministrada en la solicitud, las modificaciones C, O y N poseen una menor higroscopicidad cuando el %HR es inferior al 80% con relación a la forma A. Sin embargo, es pertinente aclarar que los resultados presentados por la solicitante no evidencian una ventaja o superioridad de las formas cristalinas de la sal sódica reivindicadas, ya que los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad física

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

como lo es la higroscopicidad de la cual se sabe que varía entre diversos polimorfos de un mismo compuesto, esto no corresponden a una ventaja real frente al fármaco base el cual ya era conocido y cuya actividad terapéutica no varía en relación con sus polimorfos.

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 listadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las cuales se encuentra la higroscopicidad. 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 trabajo rutinario del formulador.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones básicos más comunes encabezando el listado las sales sódicas (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 por la FDA es ampliamente conocido, al

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

igual que la predominancia de la formación de sales sódicas³.

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 enseña 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 polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

Por lo anterior, una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, el cual divulga la sal sódica del compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para 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 los cristales de la sal de sodio del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético 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 la sal sódica del compuesto de fórmula (II), que permita probar un efecto realmente inesperado asociado a una mejora en sus propiedades o actividad, más aun teniendo en cuenta que es conocido que los polimorfos poseen propiedades fisicoquímicas diferentes entre las que se encuentra la higroscopicidad.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino del compuesto de fórmula (II), que aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X y el ¹⁹F-RMN de los polimorfos reivindicados, estas nuevas configuraciones sólidas se derivan de la naturaleza del estado sólido de esta molécula,

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

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 a la sal del sodio del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, con el fin de determinar la existencia formas cristalinas alternativas para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión los polimorfos de las reivindicaciones 1 a 8 y las composiciones que los contienen de las reivindicaciones 9 a 10 carecen de nivel inventivo.

La(s) reivindicación(es) 11 consiste(n) en un proceso para hacer la modificación C:

Tabla 2

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para hacer la modificación C que consiste en los siguientes pasos: (a) disolver el compuesto de fórmula (II) en un sistema de disolventes, el cual comprende dimetilsulfóxido (DMSO) o una mezcla de tetrahidrofurano y metanol; (b) adicionar (i) un disolvente el cual es seleccionado del grupo que comprende acetonitrilo, tolueno, y metil-t-butil éter, o (ii) una mezcla de agua y un disolvente seleccionado del grupo que comprende acetonitrilo, tolueno y metil-t-butil éter, donde el contenido de agua es 0.25 a 3% en volumen; o (iii) un anti-disolvente como el heptano; (e) filtrar la mezcla obtenida al final del paso (b); y (d) opcionalmente, secar los cristales.	Divulga el compuesto base de fórmula (1) (compuesto No. 3085), enseña que el mismo puede encontrarse en forma de sales de adición, como la sal sódica (Col. 9, líneas 20 a 30).	La cristalización a partir de una solución es el método de cristalización más utilizado como proceso para recuperación de producto en la industria farmacéutica. Divulga la técnica de cristalización por enfriamiento (Pág. 89) y algunos de los solventes de cristalización comúnmente utilizados (Pág. 95) y establece que este proceso se fundamenta en el conocimiento de las curvas de solubilidad donde el crecimiento cristalino y la futura nucleación ocurre cuando el equilibrio es alcanzado en D (Págs. 90 y 91)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

definida en la reivindicación 11, porque D1 enseña la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, y declara que estos agentes pueden poseer estructuras polimórficas (Ejemplo 5-1, Pág. 106, líneas 11 y 12, Pág. 7).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el estado de la técnica consiste en que la anterioridad no divulga de forma explícita los procesos para obtener la forma modificada C de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético.

El efecto que logran los procesos reivindicados consiste en la obtención de una forma sólida alternativa del agente activo de fórmula (II).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo desarrollar procedimientos para obtener sólidos cristalinos alternativos de la sal sódica del del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, el cual es un agente activo conocido previamente en D1 y cuya actividad no se ve afectada por dicha modificación cristalina.

Sin embargo, el presente proceso carece de nivel inventivo, debido a que una persona versada en la materia sabe que el uso de diferentes solventes en un proceso de recristalización permite la obtención de diferentes formas cristalinas⁴, además el documento D2 enseña que la cristalización a partir de una solución es el método más común de cristalización utilizado como un proceso para la recuperación de producto en la industria farmacéutica, este método cumple de manera simultánea dos funciones esenciales: 1) la purificación de un producto farmacéutico de gran valor, y la separación de sus productos de reacción. 2) la consolidación del producto en una forma cristalina específica con propiedades fisicoquímicas consistentes y bien caracterizadas (Pág. 88).

De igual manera, el documento D2 enseña que el primer paso para realizar una recristalización por enfriamiento consiste en identificar la curva de solubilidad del activo. De acuerdo con la figura 8 de identificación de zona metaestable en cristalización por enfriamiento la cristalización sustancial ocurre luego del punto C tanto por el crecimiento del núcleo formado en este punto como por la posterior nucleación y crecimiento, y las condiciones regresan al equilibrio en la línea de solubilidad en el punto D al disminuir la temperatura (Págs. 90 y 91). Del mismo modo, D2 indica que varios efectos en la cristalización y obtención del polimorfo son mediados por la selección del solvente, el más simple es el efecto de la temperatura ya que esta se encuentra limitada por el punto de

⁴ FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2, 19a Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Pagina 2229,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

ebullición y por el perfil de solubilidad del soluto (Pág. 94). Esto sustenta que la técnica de recristalización para obtención de polimorfos ha sido ampliamente estudiada y se fundamenta en las propiedades de solubilidad del fármaco.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada a la necesidad de obtener nuevas estructuras sólidas del compuesto de fórmula (II) utilizaría las técnicas de recristalización para obtener polimorfos, según lo revelado en D2, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de solubilización –recristalización en diferentes solventes de acuerdo con la curva de solubilidad de activo en un rango de temperatura acorde con el punto de ebullición del solvente seleccionado, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc., con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino como el reivindicado. Por lo cual la reivindicación 11 corresponde la aplicación de una tecnología conocida y se considera obvia.

En respuesta al requerimiento realizado por esta Superintendencia, la sociedad solicitante argumenta que el documento D1 solo menciona el compuesto ácido(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético en una lista de 202 compuesto sin divulgar formas cristalinas o amorfas de ninguno de dichos compuestos. Por el contrario, las formas cristalinas de la presente solicitud corresponde a la sal sódica de este compuesto, por lo cual la sal sódica a partir de la cual se pueden obtener formas cristalinas no es anticipada o predicha por D1.

Con relación a los anteriores argumentos, este Despacho se permite aclarar que contrario a lo afirmado por la solicitante, el documento D1 sí sugiere la sal sódica del ácido(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, ya que como se indicó en el análisis de patentabilidad D1 divulga la obtención de la sal de sodio (Pág. 106, líneas 11 y 12) del compuesto del ejemplo 5-1 C., que corresponde al ácido(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, si bien la anterioridad no especifica que el sólido obtenido corresponda a una forma cristalina, es conocido en D2 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 listadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las cuales se encuentra la higroscopicidad. En consecuencia, la búsqueda de sólidos cristalinos a partir de un agente activo se considera una tarea esencial del desarrollo farmacotécnico y hace parte de las actividades esenciales de preformulación.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

Agrega la solicitante que las formas cristalinas reivindicadas tienen una menor higroscopicidad, una mejor estabilidad y por ende una mejor adaptabilidad para usarse a escala industrial que el compuesto mencionado en D1, concluye la solicitante que la figura 5 permite determinar que a una humedad relativa hasta del 80% la modificación C es la forma cristalina conocida más estable de este compuesto lo que la hace adecuada para emplearla en formulación de medicamentos que tengan características adecuadas y aceptables, así como una vida útil prolongada gracias a la estabilidad del activo, mientras que la forma A, como se puede apreciar presenta diferentes comportamientos a medida que varían las condiciones de humedad a las que se somete la muestra, lo cual permite concluir que dicha forma no es conveniente. La solicitante igualmente indica que las formas N y O, demostraron ser aptas en su utilización a escala industrial dado que resultaron mantenerse estables frente a la absorción de agua a humedades relativas de hasta el 70% y el 80% respectivamente como se evidenció en las figuras 6 y 7.

En cuanto tiene que ver con lo expuesto por la solicitante esta Oficina se permite aclarar que los resultados presentados en las figuras 5, 6 y 7 no corresponden a un estudio de estabilidad y por lo tanto no es aceptado afirmar que estos datos permitan atribuir mayor estabilidad a los sólidos C, N y O con respecto al compuesto de referencia A. Los resultados de los estudios de higroscopicidad presentados por la solicitante fueron analizados oportunamente por esta Superintendencia, y en el examen de patentabilidad se indicó a la misma que si bien las modificaciones C, O y N muestran poseer una menor higroscopicidad cuando el %HR es inferior al 80% con relación a la forma A, estos resultados de ninguna manera evidencian una ventaja o superioridad de las formas cristalinas de la sal sódica reivindicadas, ya que los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad física como lo es la higroscopicidad de la cual se sabe que es variable entre diversos polimorfos, por lo tanto esto no corresponden a una ventaja real frente al fármaco base el cual ya era conocido y cuya actividad terapéutica no varía o mejora en relación con sus polimorfos.

Por otra parte, los resultados de la caracterización fisicoquímica presentados en la descripción tales como el perfil de higroscopicidad y el patrón de difracción de rayos X en polvo etc., son propiedades físicas que se derivan de la naturaleza del estado sólido de la molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica contenida en el documento D2 conocida al momento de la presentación de la solicitud. Esta Superintendencia reitera que la presente solicitud carece de altura inventiva, porque aunque se trata de nuevos estados cristalinos, los cristales obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuada sobre la molécula que se fundamenta en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada bajo determinadas condiciones de solvente temperatura, agitación y enfriamiento.

Esta Superintendencia reitera que el preformulador está en capacidad de identificar las estructuras polimórficas de un compuesto para posteriormente determinar el desempeño de cada uno de los polimorfos obtenidos en relación con propiedades tales como estabilidad e higroscopicidad, por lo tanto esto se considera una actividad rutinaria dentro del ámbito farmacéutico. En consecuencia, los resultados de higroscopicidad presentados por la solicitante corresponde tan solo a la determinación de una de las propiedades físicas que se ve afectada de manera normal por el cambio en la estructura cristalina, tal y como lo divulga la literatura, pero que de ninguna forma es evidencia de un efecto técnico sorprendente o inesperado, toda vez que la molécula sal sódica del ácido(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético ya había sido divulgada en el documentos D1 y la actividad de este tipo de compuestos como agentes para tratamiento o prevención de una condición o desorden asociado con la actividad de DGAT1 ya era conocida. Por lo tanto, es válido decir que la presente solicitud carece de nivel inventivo ya que cualquier persona versada en la materia estaría en la capacidad de desarrollarlos sin la necesidad de dedicar esfuerzos considerables, sino aplicando simplemente los conocimientos básicos que el estado de la técnica ha establecido.

Indica la solicitante que el problema técnico objetivo planteado por el Despacho no es válido para determinar el nivel inventivo ya que la presente solicitud proporciona formas cristalinas específicas del compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético con una estabilidad mejorada frente a lo divulgado en el arte previo.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que la identificación de las nuevas estructuras polimórficas reclamadas por la solicitante no es consecuencia de un diseño racional de esta con el objeto de lograr un compuesto que solucione un problema específico (como por ejemplo menor higroscopicidad), sino que corresponden al resultado de un ejercicio de preformulación orientado a la identificación de las posibles formas cristalinas de un sólido con la posterior caracterización de sus propiedades fisicoquímicas, con lo cual luego del desarrollo es posible establecer una aplicación farmacotécnica para los sólidos identificados. De igual forma, como se indicó anteriormente, los productos reivindicados corresponden a nuevas configuraciones cristalinas de la sal sódica del ácido(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, donde los cristales obtenidos son producto de un estudio de recrystalización efectuado sobre la molécula que se basa en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, la cual no puede ser inducida de manera racional con miras a resolver un problema previo o para imprimirle una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

propiedad particular. Por lo tanto, el problema técnico que intenta resolver el solicitante no puede plantearse como la necesidad de obtener un cristal con unas propiedades definidas ya que no es posible predecir las propiedades fisicoquímicas de un sólido, en consecuencia esta Oficina ratifica que el problema técnico consiste en: ¿Cómo desarrollar polimorfos de la sal sódica del compuesto de fórmula (II) conforme a las enseñanzas de D1?

Agrega la solicitante que si bien hace referencia a una sal, D1 no hace referencia a una sola forma cristalina ni muestra un patrón o análisis cristalográfico. Una persona medianamente versada no encontraría motivación en D1 para modificar el compuesto 5-1 (entre 202) debido a que su mención es meramente nominal más no preferencial. Por su parte, D2 simplemente es un texto de consulta que da a conocer generalidades acerca de los polimorfos en el campo farmacéutico, así como ciertas técnicas de síntesis y caracterización de polimorfos, sin sugerir o ilustrar de manera explícita cómo obtener los polimorfos reclamadas por la presente invención. De igual manera indica que con relación a los métodos de obtención de la modificación C, dicha metodología no se encuentra divulgada de manera explícita en D1 o en D2.

En cuanto tiene que ver con los anteriores argumentos, esta Superintendencia reitera que el estado de la técnica en su conjunto representado por los documentos D1 y D2 sí proporcionan información suficiente que motivan a la persona versada en la materia obtener realizar estudios de cristalización en relación con la sal sódica del ácido(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético, con miras a identificar la forma sólida más ventajosa para el desarrollo de composiciones farmacéuticas. Como se indicó en el examen de patentabilidad el documento D1 divulga de manera explícita la obtención de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2il]-fenil}-ciclohexil)-acético. En cuanto a las razones por las cuales la solicitante selecciona este compuesto de entre los 202 expuestos en D1 las mismas no son claras en la presente solicitud, ya que la peticionaria no evidencia un efecto inesperado o sorprendente de dicho compuesto frente a los demás comprendidos en el arte previo, la solicitante no divulga ninguna ventaja farmacológica que permita evidenciar un avance cuantitativo frente al estado de la técnica o las bondades de la selección realizada que evidencien un estudio juicioso alrededor de este compuesto, por lo cual la solicitud se limita a reclamar formas cristalinas alternativas de un compuesto que al parecer no posee ventajas farmacológicas evidenciadas y del cual ya se conocía su utilidad en el tratamiento de desórdenes asociados con la actividad DGAT1. Por su parte, el documento D2 complementa las enseñanzas de D1 ya que divulga los métodos para obtener sólidos cristalinos de un fármaco y da a conocer las técnicas analíticas para identificarlos y establecer sus propiedades fisicoquímicas entre las que se encuentran métodos cristalográficos de espectroscopia vibracional (Pág. 318). Por otra parte el documento D2 no puede considerarse como una divulgación general sobre polimorfismos, ya que es un texto técnico de amplia profundidad que analiza todos los temas relacionados con la materia, cuyos autores abordan cada temática con un alto tecnicismo y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

con fundamento en evidencia científicas, por lo cual puede considerarse un documento de elevado valor para la persona versada en el área de preformulación y desarrollo de sólidos.

En cuanto al proceso de obtención de la modificación C, se aclara por parte de este Despacho que la evaluación de nivel inventivo no implica una divulgación explícita de la materia reclamada en el arte previo, ya que la misma anularía la novedad de la solicitud, lo que se analiza realmente, es si la información contenida en el estado de la técnica es suficiente para motivar a la persona versada a obtener un producto o un proceso reivindicado. Como se evidenció en el examen de patentabilidad el arte previo representado en los documentos D1 y D2 sí provee información suficiente que motivaría a la persona versada en la materia a utilizar la técnica más empleada para obtener polimorfos que consiste en el proceso de recristalización, ya que una persona versada en la materia conoce que el uso de diferentes solventes en un proceso de recristalización permite la obtención de diferentes formas cristalinas⁵, además el documento D2 enseña que la cristalización a partir de una solución es el método más común de cristalización utilizado como un proceso para la recuperación de producto en la industria farmacéutica, este método cumple de manera simultánea dos funciones esenciales: 1) la purificación de un producto farmacéutico de gran valor, y la separación de sus productos de reacción. 2) la consolidación del producto en una forma cristalina específica con propiedades fisicoquímicas consistentes y bien caracterizadas (Pág. 88). En cuanto a la selección del solvente, esto se fundamenta en las propiedades de solubilidad del fármaco lo cual es ampliamente conocido.

En conclusión, los polimorfos reivindicados son el resultado de un trabajo rutinario, en el cual el cometido inicial del investigador, consiste en determinar si el compuesto de la solicitud, puede existir en otras formas cristalinas mediante la aplicación de técnicas conocidas como las divulgadas en D2. Una vez que el preformulador establece que la molécula presenta diferentes formas cristalinas y es capaz de formar polimorfos existen procedimientos con los cuales el preformulador 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 de obtención resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química.

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,

5 FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL,2, 19a Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Pagina 2229,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11362

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-090547

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada ““NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL SÓDICA DEL ÁCIDO (4-{4-[5-(6-TRIFLUORO-METIL-PIRIDIN-3-IL-AMINO)-PIRIDIN-2-IL]-FENIL}-CICLOHEXIL)-ACETICO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Novartis AG, 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)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

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