

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

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 3 de mayo de 2013, con el N° 13-111802-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Theravance Biopharma R&D IP, LLC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS CRISTALINAS DE UN ÁCIDO ALCOXIIMIDAZOL-1-ILMETIL BIFENIL CARBOXÍLICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/059895 del 9 de noviembre de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 674 el 30 de agosto de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10461, notificado por fijación en lista el 26 de agosto de 2014, se requirió a la(s) solicitante(s) 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(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 13-111802-00007-0000 el 14 de noviembre de 2014, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 6 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), 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 la(s) reivindicación(es) 1 a 6, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo, Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

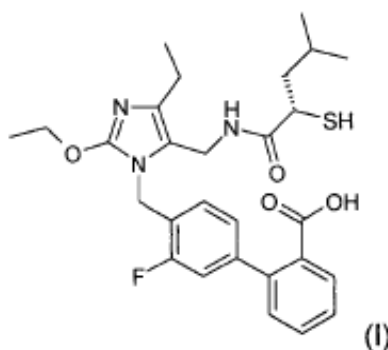
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

El problema técnico consiste en identificar formas cristalinas del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico representada por la fórmula 1:



Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas cristalinas I y II de la sal hemiedisilato del compuesto de fórmula (I).

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de noviembre 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	US2010/0081697	“Crystalline freebase of 4'-{2-ethoxy-4-ethyl-5-[[((S)-2-mercapto-4-methylpentanoylamino)methyl]imidazol-1-ylmethyl}-3'-fluorobiphenyl-2-carboxylic acid; stability; high melting point; nondeliquescent; hypotensive agents; heart failure; angiotensin II type 1 receptor antagonist; enkephalinase inhibitor ”	5/octubre/2006
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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

El documento D1¹ divulga el compuesto base ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico y formas cristalinas del mismo (Resumen) y enseña que el mismo puede encontrarse en forma de sales de adición (Ejemplo 1).

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).

El documento D3² 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. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

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, las sales cristalinas reclamado(as) en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 y 4 está(n) referida(s) a: “Una sal hemihapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico...” (Radicado N° 13-111802-00007-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1 y 4, 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
Reivindicación 1: Una sal hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina II: que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo	Divulga el compuesto base ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (Ejemplo 1).	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

1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2010081697&KC=&locale=en_EP&FT=E)

CC=US&NR=2010081697&KC=&locale=en_EP&FT=E

2[] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600660104/abstract>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

que comprende picos de difracción en valores 2θ de $9,74 \pm 0,20$, $11,00 \pm 0,20$, $12,89 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $15,54 \pm 0,20$, $18,62 \pm 0,20$, y $23,78 \pm 0,20$; y que tiene tres o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $17,81 \pm 0,20$, $18,14 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $22,25 \pm 0,20$, $23,15 \pm 0,20$, $24,80 \pm 0,20$, $25,28 \pm 0,20$, $26,03 \pm 0,20$, $26,58 \pm 0,20$, y $28,01 \pm 0,20$.		biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)
Reivindicación 4: Una sal hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina II: que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $4,84 \pm 0,20$, $9,41 \pm 0,20$, $10,82 \pm 0,20$, $17,39 \pm 0,20$, $24,17 \pm 0,20$, y $24,65 \pm 0,20$; y que tiene cuatro o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $14,05 \pm 0,20$, $18,65 \pm 0,20$, $19,55 \pm 0,20$, $20,21 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $23,48 \pm 0,20$, $25,69 \pm 0,20$, $26,65 \pm 0,20$, $28,79 \pm 0,20$, $29,63 \pm 0,20$, y $30,52 \pm 0,20$.		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 problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³) 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 base ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, a partir del cual pueden formarse sales de adición cristalinas (ejemplo 1).

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 divulga de manera específica la formación de las sales hemiedisilato, heminapadisilato y mono-oxalato del compuesto base.

³ http://www.pcb.ub.edu/centredepateents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

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 las sales del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico consiste en que algunos de estos sólidos poseen una mayor estabilidad térmica con respecto al compuesto base.

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 las sales del compuesto ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico 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, la forma II de hemiedisilato y la forma de heminbapadisilato poseen mayor estabilidad térmica con respecto a la forma de base libre (Pág. 57). Sin embargo, es pertinente aclarar que los resultados presentados por la solicitante no evidencian una ventaja o superioridad de las formas cristalinas reivindicadas, toda vez que los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad física intrínseca de la sal como lo es la estabilidad térmica de la cual se sabe que varía entre diversos polimorfos, esto no corresponden a una ventaja real frente al fármaco base el cual ya era conocido y cuya actividad no varía en relación con sus polimorfos. Por otra parte, la solicitud carece de información que permita evidenciar un efecto técnico real de las sales hemiedisilato de forma I y mono-oxalato, en relación con la actividad biológica del fármaco bajo esta modificación.

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 cuales se encuentra la estabilidad como propiedad cinética. 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

polimórfico son de gran interés 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. 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 y 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 farmacéuticamente aceptables es ampliamente conocido.

En consecuencia, la formación 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). 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 cristales, 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 da a conocer formas salinas la del compuesto ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar otras sales y 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

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 las sales del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico 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 reclamados, 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 estabilidad y la solubilidad.

Es evidente que se pretende protección para un estado cristalino del compuesto de fórmula (I), que aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X de los polimorfos reivindicados, es claro que estas nuevas configuraciones sólidas se derivan 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 al ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, con el fin de determinar la existencia formas cristalinas alternativas para este compuesto tal como las reivindicadas.

En conclusión los polimorfos de las reivindicaciones 1 , 4 y 5 carecen de nivel inventivo.

Las reivindicaciones 3 y 6 reclaman un proceso para para preparar las formas cristalinas de las sales de hemiedisilato, heminapadisilato y mono-oxalato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico:

Características esenciales	D1	D3
Un proceso para preparar formas cristalinas de las sales hemiedisilato y heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.	Divulga el compuesto base ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, enseña que el mismo puede encontrarse en forma de sales de adición, las cuales se preparan por reacción con el catión o el anión deseado (Ejemplo 1).	Procesos para la obtención de sales y sus formas cristalinas de un compuesto sólido. (Pág. 002).
Reivindicación 3: Tratar al ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con ácido 1,2 etanodisulfónico o ácido naftaleno-1,5-disulfónico ;		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).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

b) opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta su completa disolución; y		
c) dejar que se formen los sólidos y aislar los sólidos para obtener la forma cristalina.		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 3 y 6 porque D1 enseña el compuesto ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, la anterioridad indica la metodología para la formación de sales de este compuesto que consiste en disolver el activo y mezclarlo con el ácido correspondiente, para proceder a separar el sólido y secarlo.

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 3 y 6 con respecto a D1, consiste en que la anterioridad no establece de manera específica las etapas un proceso para la obtención de las sales tipo hemiedisilato, heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

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 3 y 6 consiste en que permite la obtención de sales alternativas del compuesto ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

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 adicionales del compuesto de fórmula (I)?.

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 ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico previamente divulgado en D1.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, frente a la necesidad de obtener sales del compuesto ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, utilizaría la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

técnica de formación de sales por reacción ácido base, como lo sugieren la anterioridad D3, en el compuesto previamente divulgado en D1 para proporcionar así un proceso como el reclamado. En consecuencia las reivindicaciones 3 y 6 carecen de nivel inventivo.

En respuesta a los requerimientos realizados por esta Oficina, la sociedad solicitante argumenta que la forma II de hemiedisilato y la forma de heminapadisilato tienen calidad superior de almacenamiento en comparación con la forma de base libre cristalina descrita en el documento D1. Por su parte, los documentos D2 y D3 son artículos generales. No existe afirmación alguna en ninguna de las referencias citadas que mencione o sugiera las formas cristalinas que se reivindican en la presente solicitud. Además no hay nada en los documentos D2 y D3 que indique que hay alguna predictibilidad en la cual se pueden preparar las formas sólidas, y mucho menos indicando que tendrían mejores propiedades.

En respuesta a los anteriores argumentos, esta Superintendencia reitera que el arte previo representado por los documentos D1, D2 y D3 sí provee enseñanzas suficientes que motivan a la persona versada en la materia a identificar y caracterizar las sales y estructuras cristalinas que puedan generarse a partir del compuesto ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico utilizando técnicas ampliamente conocidas como son la formación de sales por reacción ácido-base y la recrystalización como se evidenció en el examen de patentabilidad. Esta Superintendencia reitera que la presente solicitud carece de altura inventiva ya que como se indicó anteriormente la formación de polimorfos no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, y aunque se trata de un nuevos estados cristalinos del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino) metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, los cristales obtenidos son producto de un estudio de recrystalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad del compuesto para cristalizar en una estructura determinada.

Indica la solicitante que el documento D3 se enfoca en polimorfismo, lo cual no tiene ningún efecto sobre los compuestos de la presente solicitud. La forma II de hemiedisilato reivindicada no es un polimorfo de la forma base libre del documento D1. La forma II de hemiedisilato descrita en la presente solicitud contiene aproximadamente 1.0 equivalentes molares de base libre por cada aproximadamente 0.5+/- 0.15 equivalentes molares de ácido 1.2 etanoisulfónico. Del mismo modo la forma de heminapadisilato descrita en la presente solicitud contiene aproximadamente 1.0 equivalentes molares de base libre por cada aproximadamente 0.5+/- 0.15 equivalentes molares de naftaleno-ácido 1.5 disulfónico. Adicionalmente, la presente invención presenta efectos técnicos sorprendentes ya que la sal de hemiedisilato forma II es más estable que la forma de base libre del documento D1 y es más soluble a pH>3 que la forma de base libre del mismo documento.

Esta Oficina considera que contrario a las afirmaciones realizadas por la solicitante, los documentos D1, D2 y D3 analizados de manera conjunta como lo realizó este Despacho, proveen enseñanzas y sugerencias que motivan a la persona versada en la materia a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

identificar las sales con mayores ventajas farmacotécnicas. En relación con los resultados presentados por la solicitante los cuales evidencian una mayor estabilidad y solubilidad de las sales cristalinas con respecto a la base libre cristalina, se reitera a la solicitante que esto no se consideran un efecto inesperado o sorprendente ya que dichos resultados corresponden la determinación de propiedades del sólido obtenido.

Esta Superintendencia encuentra que los resultados de los estudios realizados por la solicitante evidencian una mayor estabilidad y solubilidad de las sales reclamadas con respecto a la base libre. Sin embargo, como se indicó en el examen de patentabilidad, es de esperarse que la formación de sales y sus polimorfos de un compuesto de lugar a la modificación de las propiedades fisicoquímicas de un agente farmacéutico. Como se indicó en el examen de patentabilidad, la persona versada en la materia encontraría motivación suficiente en el arte previo para identificar los polimorfos con mayor favorabilidad farmacotécnica del agente ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino] metil] imidazol -1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico debido a que el documento D1 indica su utilidad en el tratamiento de la hipertensión. Del mismo modo, el documento D2 da a conocer las ventajas de la preparación de sales y sus formas cristalinas para los agentes que exhiben alguna actividad, con la finalidad de modificar el desempeño de las formulaciones que los contienen (Pág. 234). De igual forma, el documento D2 establece que es una actividad común en la industria el identificar las formas solvatomórficas de un producto sólido con la finalidad de determinar sus propiedades fisicoquímicas, y aplicación farmacotécnica (Pág. 236).

Del mismo modo, como se indicó en el análisis de nivel inventivo el comportamiento de las sales y sus polimorfos se ha convertido en objeto de creciente atención en las últimas décadas, principalmente debido (directa o indirectamente) al impacto potencial de los polimorfos en el proceso de desarrollo y en el desempeño de las formulaciones (Pág. 234). Por otra parte, si bien la solicitante identificó una aplicación farmacotécnica para las formas cristalinas reivindicadas, esto no representa evidencia de ventajas reales de dicho sólido, toda vez que no existe ningún efecto asociado a una mejora en las propiedades farmacológicas o en la actividad de dicho agente.

En relación con el documento D2, agrega la solicitante que dicho documento está dirigido al desarrollo de sales farmacéuticas. Es importante resaltar el hecho de que no toda sal existe en una forma cristalina y no toda forma cristalina es una sal; de hecho, varias sales son amorfas y varias formas cristalinas son base libre o neutral. Aunque el documento D2 describe formas para acercarse a la selección de una sal, el descubrimiento de formas cristalinas sigue siendo un arte impredecible. La selección de la forma de sal que presenta la combinación deseada de propiedades sigue siendo una selección semi-empírica bastante difícil. Además no hay ningún procedimiento predictivo para determinar si un medicamento particular ácido o básico formaría una sal sin un contraíón particular.

Al respecto, esta Oficina reitera que a la luz del arte previo dado a conocer por este Despacho y de los documentos allegados por la misma, la identificación de polimorfos no se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

fundamenta en un diseño metodológico realizado por los inventores para lograr un compuesto particular que solucione un problema específico, toda vez que estamos de acuerdo en que no es posible prever las propiedades fisicoquímicas de un polimorfo, en consecuencia el objeto de la presente solicitud consiste en la identificación de las posibles sales del compuesto ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metil pentanoilamino) metil] imidazol -1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico junto con sus polimorfos, con la finalidad de determinar las propiedades fisicoquímicas de estos y con fundamento en ello proceder a establecer una posible aplicación farmacotécnica para los mismos. En el presente caso, el hallazgo realizado consiste en una mayor estabilidad de la forma II y una mayor solubilidad, lo cual como se ha indicado son propiedades intrínsecas que no puede asignarse de manera premeditada a un sólido con fundamento en los conocimientos existentes, para generar una solución diseñada de manera metódica por la solicitante. Como se explicó, la materia reivindicada carece de nivel inventivo toda vez que los cristales obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula que se basa en la capacidad propia del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, lo cual de manera consecuente modifica las propiedades fisicoquímicas el sólido resultante lo que le puede generar ventajas farmacotécnicas como las identificadas por la solicitante.

Por último, esta Oficina reitera que comprende que el polimorfismo es un campo de arduo estudio y desarrollo en 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 de preformulación, en el cual el cometido inicial del investigador consiste en determinar si el compuesto de la solicitud, puede existir en forma de sal y de cristalinas mediante la aplicación de técnicas conocidas como las divulgadas en D2 (Pág. 121) y D3. Una vez que el preformulador establece que la molécula presenta diferentes formas cristalinas y es capaz de formar sales 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 el área.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: "FORMAS CRISTALINAS DE LAS SALES HEMIEDISILATO Y HEMINAPADISILATO DEL ÁCIDO 4'-{2-ETOXI-4-ETIL-5-[[((S)-2-MERCAPTO-4-METIL PENTANOILAMINO) METIL] IMIDAZOL -1-ILMETIL]-3'-FLUOROBIFENIL-2-CARBOXÍLICO".

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11319

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-111802

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMAS CRISTALINAS DE LAS SALES HEMIEDISILATO Y HEMINAPADISILATO DEL ÁCIDO 4'-{2-ETOXI-4-ETIL-5-[(S)-2-MERCAPTO-4-METIL PENTANOILAMINO) METIL] IMIDAZOL -1-ILMETIL}-3'-FLUOROBIFENIL-2-CARBOXÍLICO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Theravance Biopharma R&D IP, LLC., 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)

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, NOTIFICACIONES@CLARKEMODET.COM.CO

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