

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

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 08 de agosto de 2008, con el N° 08-082674-00000-0000, por la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS TRIHIDROCLORURO DE UN DERIVADO DE DIHIDROPTERIDINONA Y PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2007/051139 del 07 de febrero de 2007.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 598 del 28 de noviembre de 2008, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 22750 y notificado por fijación en lista el 18 de diciembre de 2012 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 visibles a folios 133 a 140 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 08-082674-00005-0000 del 13 de marzo de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 y 2 que remplazan 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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

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 y 2, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar formas cristalinas compuesto I correspondiente a N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida que sean más estables que las previamente divulgadas. Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona una forma cristalina del trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4- [[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxibenzamida y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de febrero de 2006, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 6861422	Dihydropterirínones, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions	01/marzo/2005

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

D2	Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana. Tomo I páginas 371 a 373 y Tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	Capítulo 20. Cinética de la formación de partículas. Capítulo 83. PREFÓRMULACIÓN.Polimorfismo. Capítulo 91. Polvos.Precipitación y cristalización.	1998
----	---	---	------

El documento D1^[1] da a conocer a través de su ejemplo 110 el compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida como una divulgación preferida del compuesto de fórmula (I) (Fl. 52). Adicionalmente, indica que el compuesto está caracterizado por una actividad biológica frente a líneas celulares HELA de 0.027 y H460VICN de 0.122.

El documento D2 enseña que el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la fase de preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten modificar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras (Fls. 177-178 y 250 a 260).

Nivel Inventivo (Art18 D486)

En el presente caso, la forma cristalina reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: "*formas hidratadas del trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I)]*"

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución (Patenting Polymorphs at the European Patent Office)^[2] posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de patentabilidad de las formas polimórficas.

- *Determinación del estado de la técnica más cercano*

¹: <http://www.google.com/patents/US6861422>

²: http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf
Página 3 de 10

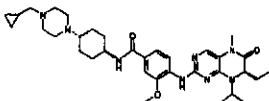
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1 y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Las formas cristalinas hidratadas de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida caracterizada porque:	El compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-etil-5,6,7,8 tetrahidro-5 metil-8-(1 metiletil) -6 oxo-pteridinil] amino] 3-metoxi-benzamida.  (Fl. 52).	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y que para su caracterización el patrón de difracción de rayos X es un método convencional
los picos en el diagrama de rayos X que ocurren alrededor de: d = 3,41Å, d = 3,62Å, d = 3,73Å, d = 3,89Å, d = 4,13Å, d = 4,52Å, d = 4,53Å, d = 4,87Å, d = 4,91Å, d = 5,36Å, d = 5,71Å, d = 5,80Å, d = 6,09Å, d = 6,55Å, d = 6,74Å, d = 7,14Å, d = 7,73Å, d = 9,01Å, d = 10,71Å y d = 11,21Å	No refiere	

- Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D1 es el documento del estado de la técnica más cercano ya que divulga el compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

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

El documento D1 se diferencia de la materia reclamada porque la solicitud refiere específicamente las formas cristalinas hidratadas del trihidrocloruro de la N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida caracterizadas en términos del patrón de difracción de rayos X y el documento D1 no refiere de manera específica ninguna sal de adición de la N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida ni su patrón de difracción para el caso de la forma hidratada.

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

No hay evidencia de que la forma cristalina hidratada de la sal trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida sea más estable que la forma divulgada en el documento D1. Por tal motivo, no se puede atribuir un efecto técnico inesperado o sorprendente a las formas cristalinas reclamadas.

- Planteamiento del problema técnico objetivo con base en el estado de la técnica más cercano y el efecto asociado.

Como obtener sales y formas cristalinas alternativas del compuesto (N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida que sean más estables.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

- Comprobación del problema técnico objetivo de la solicitud y la solución aportada al estado de la técnica.

No existe evidencia técnica de la solución de problema técnico objetivo porque: 1.) aunque, la solicitante aporta los resultados de solubilidad en medios acuosos de la sal hidratada cristalina del compuesto y refiere la mejora en los tiempos de secado y disminución la hidroscopticidad del compuesto y concluye que el compuesto reclamado es más estable térmicamente, lo anterior no tiene sustento técnico de acuerdo con la figura N° 1 incorporada en la respuesta al requerimiento y que hace referencia a la sorción dinámica de vapor de la materia reclamada y el compuesto referido en el documento D1 (DVS), porque una persona del oficio normalmente versada en la materia concluiría sin dificultad que: 1.) el incremento de la HR en el intervalo de 10-70 % a una temperatura constante de 25°C (condiciones medioambientales comunes) conlleva a un incremento en peso tanto del compuesto divulgado en el documento D1 como de la forma cristalina reclamada, aunque con distinta velocidad. Es decir que no obstante el compuesto base sea transformado en la forma de sal cristalina reclamada dicho compuesto también es higroscópico pero con una velocidad menor de absorción de agua en el intervalo señalado. En este orden de ideas los compuestos reclamados son meta-estables y por lo tanto no se puede concluir que se haya resuelto el problema técnico objetivo de la solicitud.

- Evaluación de si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la solicitud se considera obvia porque el documento D2, divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras, y además constituyen una práctica habitual en los estudios de preformulación, dentro de los cuales se incluyen trabajos rigurosos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga

Página 6 de 10

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 407285554

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: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

habitualmente (I) la cantidad de polimorfos que existen, (II) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (III) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (IV) solubilidad, (V) método de preparación de cada forma, (VI) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 253, pág. 2226, col. de la derecha y Fl. 254, pág. 2227 col. de la izquierda) y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en mayores cantidades para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl. 255, pág. 2229 col. de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en documento D1 ya está divulgado el compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida y que el documento D2 divulga que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los fármacos, estaría motivada a utilizar métodos como los revelados en documento D2 para identificar las formas cristalinas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Fls. 254 a 256). De tal manera, que no es posible concluir que la identificación de las formas cristalinas de la sal del trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida envuelvan actividad inventiva, comoquiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance o un salto cualitativo en la regla técnica porque el efecto asociado a la menor higroscopicidad no es representativo frente al comportamiento de la base del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida conocido con anticipación a la fecha de prioridad.

Página 7 de 10

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 407285554

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: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

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 el polimorfismo revelados en el documento D2 al compuesto -[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida divulgado en documento D1 y utilizaría las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio⁽³⁾ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización–recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos 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 los ordenamientos cristalinos reivindicados. Por lo tanto, la reivindicación 1 carece de nivel inventivo a luz de los documentos D1 y D2.

De la composición.

Dado que la composición reclamada corresponde a la simple incorporación de la una sal de adición de la N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida en un vehículo farmacéuticamente aceptable y que ésta no contiene características técnicas adicionales que las haga distinguible del estado de la técnica por lo que no puede considerarse inventiva.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual los datos demuestran que los hidratos de sales de trihidrocloruro cristalinas del compuesto (I) son muy estables, en un amplio rango de humedad relativa, frente al compuesto divulgado

³⁰ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Páginas 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

en el documento D1, este Despacho informa que:

De acuerdo con la figura N° 1, que acompaña la respuesta al requerimiento, sobre la sorción dinámica de vapor (DVS) del compuesto base y las formas cristalinas hidratadas, es posible concluir que las formas cristalinas hidratadas no son más estables que el compuesto base puesto que: 1.) el aumento de la humedad relativa en condiciones isotérmicas para la sal trihidrocloruro anhidra del compuesto divulgado en el documento D1, conlleva a la presencia de por lo menos 7 estados meta-estables correspondientes a las formas cristalinas hidratadas de la sal trihidrocloruro del compuesto (I) o la presencia de otros mecanismos de inmovilización de agua asociados a la higoscopicidad o a procesos intramoleculares de absorción y desorción de agua, debido a las múltiples transiciones cristalinas, lo cual implica necesariamente que, las formas cristalinas hidratadas reclamadas en el intervalo de humedad relativa entre 0 y 70%, sean menos estables que el compuesto divulgado en el documento D1 debido a las múltiples transiciones cristalinas posibles, máxime cuando el compuesto base en el mismo intervalo de humedad relativa solo evidencia dos transiciones cristalinas, como lo representa la presencia de las 7 zonas de estabilidad física observadas en la figura 1 para la materia reclamada y las 2 zonas para el compuesto base.

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,

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud presentada, se modifica el título de la solicitud, el cual quedará de la siguiente manera: "FORMAS TRIHIDROCLORURO DE LA N-[TRANS-4-[4-(CICLOPROPILMETIL)-1-PIPERAZINIL] CICLOHEXIL] -4-[[7R)-7-ETIL-5,6,7,8-TETRAHIDRO-5-METIL-8-(1-METILETIL)-6-OXO-PTERIDINIL]AMINO]-3-METOXI-BENZAMIDA".

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada

Página 9 de 10

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 407285554

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: 15213

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/08-82674

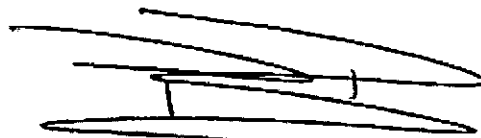
"FORMAS TRIHIDROCLORURO DE LA N-[TRANS-4-[4-(CICLOPROPILMETIL)-1-PIPERAZINIL] CICLOHEXIL] -4-[[[(7R)-7-ETIL-5,6,7,8-TETRAHIDRO-5-METIL-8-(1-METILETIL)-6-OXO-PTERIDINIL]AMINO]-3-METOXI-BENZAMIDA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH., entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 05 Abr 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
cavelier@cavelier.com

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓

Página 10 de 10

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 407285554

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