

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada

MARÍA VICTORIA LIEBBE

ASUNTO	Radicación	08 116 976
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	9 011227

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional	☒	
Vía PCT (Fase Nacional)	Capítulo I	Capítulo II
No. Solicitud Internacional		
Fecha de Presentación Internacional		

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 20 a 25	31/10/2008
Reivindicaciones:	Folios 26 – 27	31/10/2008
Oposiciones:	Folios 83 a 142	Gynopharm S.A 27/Abril/2010
Respuesta del solicitante:	Folios 144 a 147	25/Octubre/2010
Prioridad:	FR 070 786 175	09/Noviembre/2007

2. Análisis de la Prioridad

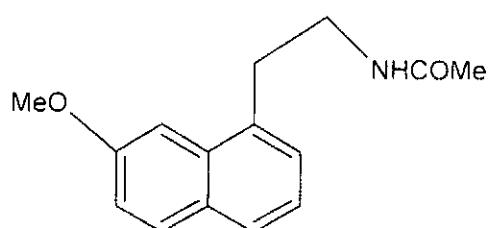
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Nueva forma cristalina VI de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una forma cristalina bien definida de la agomelatina, con una pureza excelente y que presente características interesantes de disolución y facilidad de formulación para un almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno, del mismo modo, un procedimiento reproducible.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina VI de la agomelatina de fórmula (I):



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/03 // 31/165, A 61 P 25/24.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 7 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es suficiente porque las posiciones (grados 2θ) de los picos PRDX seleccionados en las mediciones del rayo X del cristal sencillo (folio 5, tabla) no son bastantes para su caracterización, el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .

Adicionalmente, en la descripción no se divulgan los elementos esenciales del cristal por medio de métodos de análisis térmico TGA, DTA y DSC y métodos complementarios (espectroscopía Raman o espectroscopía RMN-C13).

La Descripción no es clara porque la información que revela no permite que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender el

problema técnico y la solución aportada por la invención, ya que no están soportadas cuales son las características técnicas que mejoran frente a la molécula ya patentada de agomelatina ni presenta los estudios de estabilidad comparativos que sustenten el resultado obtenido (Folio 147).

Reivindicaciones

La reivindicación 1 no es clara porque no caracteriza apropiadamente el polimorfo reivindicado, debido a que no presenta por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.

Las reivindicaciones 3 y 4 mencionan un procedimiento, que aunque este se define mediante sus características como sus etapas, es necesario aclarar las condiciones específicas en las que debiera realizarse, se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales

Las reivindicaciones 6 y 7 indican los usos que pueden darse al producto reivindicado, los cuales no son unas características técnicas que definan a la invención. Se sugiere hacer la aclaración respectiva, de acuerdo con las preferencias que demuestren su actividad y tengan soporte en la descripción.

6. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Gynopharm

Dice el opositor que en el documento D1 (EP0447285 de 18/09/1991) la descripción exhibe nuevos derivados de alcoxi-1-(2-etil acilamino) naftaleno, el proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen (Ejemplo 1, Pág7, y reivindicaciones), ilustra de la obtención de cristales de N{2-(7-metoxi naftil-1-il) etil} acetamida, como alternativas a la presente como resultado en la búsqueda de nuevas formas cristalinas de los compuestos bioactivos, lo cual es una actividad normal y rutinaria de la industria en el ámbito farmacéutico, por lo que para una persona en dicho medio, versada en la materia, le resultaría obvio llegar a la forma VI, igualmente es preciso señalar que no existen pruebas comparativas que probarían que la forma cristalina VI comprende propiedades farmacéuticas inesperadas en comparación con la forma conocida en el arte anterior.

Argumenta el opositor que el método de llevar la fusión de la agomelatina a 110°C, seguido de un enfriamiento, es una de las técnicas sencillas que una persona versada llevaría a cabo sin el conocimiento excesivo, por lo que no implica una actividad inventiva. Así las cosas, concluye el opositor que a partir de lo que evidencia dicho documento D1 del estado de la técnica, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a conformar el cristal de forma VI, pues es un proceso simple como bien se define en dicha anterioridad, por lo que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Respuestas del Solicitante

Argumenta el solicitante que el polimorfismo no es una propiedad inherente a todas las moléculas, por ejemplo, la sacarosa se cristaliza en un solo sistema cristalino". Al contrario de lo que afirma el opositor aún no existe un método de predecir los polimorfos de un compuesto sólido de con certeza considerable. "la búsqueda de polimorfos es en gran medida un ejercicio empírico...la obtención de un forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible y polimórfica depende de numerosos criterios o condiciones, como por ejemplo la clase de solvente que habrá de emplearse, la adición opcional de un segundo solvente, la temperatura, la velocidad de enfriamiento, la agitación, la calefacción, la sublimación, el pH...todas esas condiciones no son fácilmente deducibles de la técnica anterior ni del conocimiento habitual de la persona capacitada en la técnica sin necesidad de experimentaciones excesivas.

Las formas cristalinas de un polimorfo, no son predecibles, y si así lo fueran, no existe una técnica que permita identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo específico antes de identificarlo, por lo tanto, el hallazgo de una nueva forma bien definida y caracterizada, asociada con un proceso que conduzca a una nueva forma reproducible y con estabilidad por 17 meses no hace parte del uso del conocimiento común de la persona capacitada en la técnica, sino que refleja un método inventivo.

Respuesta del Examinador Técnico

El documento presentado en las oposiciones desvirtúa el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud, por cuanto revela la recrystalización de la agomelatina por medio de éter isopropílico (Folio 22, ejemplo 1) por lo cual puede considerarse dentro del examen de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: noviembre 09 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US5318994 A	N-[2-(7-lower-alkoxynaphth-1-yl)ethyl]benzamides	07/Junio/1994
D2	US6849120 (B2)	Modafinil Polymorphic Forms	01/Febrero/2005
D3	Farmacia Práctica Remington. Tomo 1. 20a edición. Editorial médica panamericana. Capítulo 38 preformulación	Preformulación polimorfismo	2003

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_ES&FT=D&date=19940607&CC=US&NR=5318994A&KC=A

Divulga (Columna 7, líneas 11-29) la cristalización del compuesto N-(2-(7-metoxi-1-naftil)etil)acetamida empleando como solvente isopropil éter para su recrystalización.

D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20050201&DB=EPODOC&locale=es_ES&CC=US&NR=6849120B2&KC=B2&ND=4

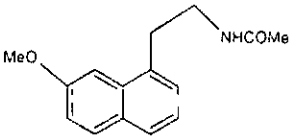
Divulga (Columna 8, líneas 19-23) el proceso de cristalización, de un compuesto químico con características fisicoquímicas similares a la agomelatina.

D3
Enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos, y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras. (Páginas 212 y 825 a 827).

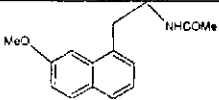
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en la forma cristalina VI de la agomelatina de fórmula:



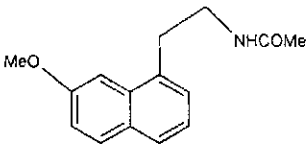
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
 N-{2-(7-metoxi-1-naftil)etil}acetamida	Revela el compuesto: N-{2-(7-metoxi-1-naftil)etil}acetamida (Columna 7, líneas 4-9).

Las características **esenciales** del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual da a conocer el mismo compuesto, según el ejemplo 1, columna 7; incluyendo su síntesis.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

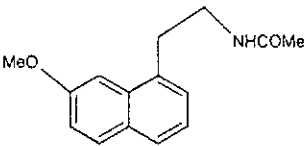
La reivindicación 3 consiste en un procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula:



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
1. Disolver agomelatina en éter isopropílico. 2. Llevar a Ebullición 3. Enfriar a 0°C rápidamente 4. Filtrar en vacío	Recristalización de la Agomelatina con éter isopropílico (Col 7, lin 20-22).

La reivindicación 4 consiste en un procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula:



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2
1. Cristalizar Agomelatina en una mezcla Agua-Etanol. (50/50 v/v). Condiciones: Temperatura ambiente. Presión alta 24 horas	Cristalización de la mezcla de la molécula de modafinilo con agua, etanol o una mezcla de agua/etanol Temperatura de 28° Secado bajo presión a 55°C (Col 8, lin 23-29)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office)¹ posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Sofía Papathoma² ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

¹ http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

² Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfos, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (I) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (II) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (I) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (II) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (III) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (I) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (II) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 (folios 119-125) se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto N-{2-(7-metoxi-1-naftil)etil}acetamida (Columna 7, líneas 4-9).

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

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 2 y el compuesto del documento D1, consiste en que revelan de manera específica la forma polimórfica VI, caracterizada por sus difractogramas 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:

Según la descripción de la solicitud el efecto técnico que logra la diferencia en su forma cristalina es permitir la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición constante y reproducible, que presentan una excelente estabilidad en el tiempo.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener una forma cristalina de agomelatina N-{2-(7-metoxi-1-naftil)etil}acetamida (Columna 7, líneas 4-9) con mejores propiedades fisicoquímicas, principalmente mejor estabilidad.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

La presente solicitud no revela las condiciones a las que fue realizado el estudio de estabilidad del polimorfo VI que soporten los 17 meses reportados (Folio 147, línea 7), de manera que indiquen que este puede tener un efecto técnico superior respecto del compuesto del estado de la técnica cercano.

Por lo anterior, esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque no se realiza una comparación técnica que pueda ser reproducido por la persona del oficio versada en la materia, y que corresponda a estudios de estabilidad de aceptación común en el sector farmacéutico.

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con la estabilidad de la forma cristalina VI agomelatina N-{2-(7-metoxi-1-naftil)etil}acetamida reclamada en la actual solicitud, con respecto a la forma sólida del mismo compuesto divulgada en D1.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el uso de uno u otro solvente para realizar la cristalización, obteniendo el compuesto de la presente solicitud, es decir para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1, 2 -7 no cumplen el requisito de novedad (Art.16), las reivindicaciones 3 y 4 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art.18).

9. Conclusión

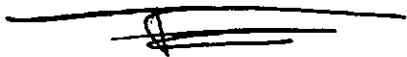
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5318994 A	1, 2 -7	Novedad
D1	US5318994 A	3	Nivel inventivo
D2	US6849120	4	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para (60) días y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 JUN. 2012

Elaborado por: Juan Pablo Ramos Piñeros 
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 