

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

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 4 de octubre de 2013, con el N° 13-236625-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Bayer Intelectual Property GmbH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SALES DE 2,3-DIHIDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINA SUBSTITUIDA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2012/055600 del 29 de marzo de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 678 el 31 de octubre de 2013 habiéndose presentado oposición por parte de la(s) sociedad(es) Lafrancol S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, desvirtúa(n) la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9952, 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(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 13-236625-00007-0000 el 6 de noviembre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 7 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."*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

La reivindicación 2 traslada las figuras 1 a 3 del espectro infrarrojo, espectro Raman y espectro ¹³C-RMN para caracterizar la sal diclorhidrato de Fórmula (II). Este tipo de caracterización no es aceptada dentro de las reivindicaciones ya que no se admite la vinculación de figuras dentro de las mismas debido a que a partir de las misma no es posible determinar los valores exactos y las tolerancias correspondientes para los picos más representativos de cada espectro, toda vez que esto requiere de software que permita determinar los valores característicos de cada punto ya que no es posible fraccionar manualmente las escalas.

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 7, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Análisis de la(s) oposición(es) presentada(s) por la(s) sociedades(es) Lafrancol S.A.S.

Afirma la opositora que *“...las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a la sal de diclorhidrato descrita en la fórmula (I) y adicionalmente a combinaciones que comprenden dicho compuesto junto con otros agentes farmacéuticos como Alemtuzumab, Carboplatino, Cetuximab, entre muchos otros son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica...”* Sustenta lo anterior con base en “The Merck Index”, citando las patentes EP 564409, US 5521184, NL 7307863, US 4140707, WO9409010 y US 5665772. Además, señala que *“...la solicitud en comento pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos, métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. (...) además, la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios (...) un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia...”* Finaliza diciendo que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo frente a los documentos WO2008/070150, EP2168582 y WO2010/034414.

La solicitante manifiesta que modificó el capítulo reivindicatorio donde ha eliminado las reivindicaciones relativas a un uso o un método de tratamiento. Señala también que el opositor argumenta la supuesta falta de novedad y nivel inventivo con base en declaraciones generales y referencias muy antiguas, las relacionadas con las patentes que cita The Index Merck, que mencionan algunos ingredientes activos adicionales usados en la composición y combinación de la invención, sin embargo, dichas anterioridades no dan a conocer el problema técnico de la invención, ni la solución. En cuanto a los documentos WO2008/070150, EP2168582 y WO2010/034414 señala que corresponden a las consideradas por la EPO, de los cuales la autoridad de búsqueda considero que la invención tiene novedad y nivel inventivo frente a las mismas, por lo que la invención satisface los requisitos de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de acuerdo con la Decisión 486 de 2000.

Esta Oficina encuentra que la solicitante modificó el capítulo reivindicatorio eliminando de este lo relacionado con usos, sin embargo, mantiene alusión a combinaciones que, de acuerdo con lo soportado en la descripción, están en el marco de terapias que incluyen la sal de la invención y otros agentes farmacéuticos, es decir, se refieren a métodos de tratamiento que están exceptuados de patentabilidad conforme a lo establecido por la normatividad andina, como se explicó anteriormente.

En cuanto al documento The Merck Index, y la mención de las patentes EP 564409, US 5521184, NL 7307863, US 4140707, WO9409010 y US 5665772 referenciadas en dicho documento, no resultan útiles para afectar la novedad o el nivel inventivo de la invención toda vez que no pertenecen al campo técnico de la misma, es decir, no se refieren o siquiera mencionan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, ni sus sales.

Finalmente, respecto de los documentos WO2008/070150, EP2168582 y WO2010/034414, si bien la autoridad de búsqueda considero que no afectan la novedad o el nivel inventivo de la invención, se recuerda que imperan, en materia de patentes, los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable. De análisis de dichos documentos esta Oficina considera que desvirtúan el nivel inventivo de la invención como se expone adelante y por lo tanto la oposición se considera fundada.

6.2. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de identificar las sales del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de abril de 2011, 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008/070150	Substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline derivatives useful for treating hyper-proliferative disorders and diseases associated with angiogenesis	12/Junio/2008
D2	EP 2168582	Combinations of substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolines	31/Marzo/2010
D3	WO2010/034414	Use of substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolines for the treatment of myeloma	01/Abril/2010
D4	Libro	Handbook of pharmaceutical salts	2002

El documento D1¹ divulga (Ejemplo13, pág. 22, líneas 22-24) el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

D2² divulga (Pág. 13, líneas 24-25, pág. 18, líneas 1,2) el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

D3³ divulga (Pág. 80, líneas 18-19, pág. 36, líneas 22-25 y 30-33) el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y su formación de sales con ácido clorhídrico.

D4 divulga (todo el documento; págs. 145-147, 163, 167, 212, 250-251, 289-290) ácidos y bases empleados en la formación de sales farmacéuticamente aceptables, así como el mejoramiento de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos mediante la formación de sales.

6.4. 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”.*

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080612&CC=WO&NR=2008070150A1&KC=A1)

[DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080612&CC=WO&NR=2008070150A1&KC=A1](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080612&CC=WO&NR=2008070150A1&KC=A1)

²[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=2168582A1&KC=A1)

[CC=EP&NR=2168582A1&KC=A1](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=2168582A1&KC=A1)

[&FT=D&ND=3&date=20100331&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=2168582A1&KC=A1)

³[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010034414A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100401&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

[CC=WO&NR=2010034414A1&KC](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010034414A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100401&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

[=A1&FT=D&ND=3&date=20100401&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010034414A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100401&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

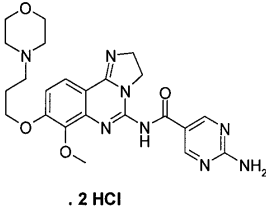
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

En el presente caso, la sal diclorhidrato reclamado en la solicitud tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin- 5-carboxamida de Fórmula (II)” (*Radicado N° 13-236625-00007-0000*)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1, D2, D3 y D4 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de Fórmula (II):  . 2 HCl (II); O un tautomero de la misma	Sal con ácido clorhídrico de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Sal con ácido clorhídrico de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Sal con ácido clorhídrico de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Enseña las técnicas para la obtención de sales de productos farmacéuticos, su utilidad, ventajas y la formación de las mismas (Págs. 289 a 290)
Reiv. 2 La sal de diclorhidrato de fórmula (II) de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque presenta un espectro IR de acuerdo con la Figura 1, un espectro Ramán de acuerdo con la Figura 2, y un espectro 13C-RMN de acuerdo con la figura 5.	No lo divulga	No lo divulga	No lo divulga	Enseña las técnicas de obtención y las propiedades físicoquímicas que permiten su caracterización. (Págs. 3 a 8, 49 a 46 y 63 a 67)

Los documentos del estado de la técnica más cercanos son D1, D2 y D3 porque divulgan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (D1: Ejemplo13; D2: Pág. 13, líneas 24-25; D3: Pág. 80, líneas 18-19) y se refieren a la formación de sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyendo la formación del diclorhidrato (D1: Pág. 22, líneas 22-24; D2: Pág. 18, líneas 1,2; D3: Pág. 36, líneas 30-33). Como lo enseña el arte previo, este agente es útil como inhibidor de fosfatidilinositol-3-cinasa, para el tratamiento de desórdenes hiperproliferativos y/o angiogénesis.

La solicitud se diferencia de D1, D2 y D3 en que las anterioridades no dan a conocer

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

los espectros IR, Ramán y ¹³C-RMN de la sal obtenida.

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración de la sal diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi) -2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il] pirimidin-5-carboxamida consiste en una mejor higroscopicidad y estabilidad de la sal.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste la necesidad de suministrar formas salinas alternativas del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida conservando la actividad farmacológica reconocida para el mismo.

De acuerdo con la información suministrada en la solicitud, la forma diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi) -2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il] pirimidin-5-carboxamida, posee un adecuado perfil de estabilidad y una solubilidad mayor a 8.8 mg/100ml siendo ventajosa frente a otras sales del mismo compuesto (Tabla 5). Sin embargo, estos resultados no evidencian una ventaja o superioridad de la forma salina reivindicada, toda vez que no existen estudios comparativos frente al compuesto previamente divulgado en el estado de la técnica que da a conocer el agente 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi) -2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il] pirimidin-5-carboxamida y que sugería de manera previa la formación de la sal clorhidrato del mismo. Del mismo modo, los resultados presentados corresponden a la determinación de propiedades físicas como lo son la estabilidad y la solubilidad y no corresponden a una ventaja real a la sal de un compuesto que ya era conocido y utilizado como inhibidor de PI3K.

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D4 divulga que las propiedades de los sólidos son factores críticos para determinar la selección de una forma salina apropiada de una molécula farmacológica, especialmente debido a que la mayoría de los productos farmacéuticos son sólidos, en particular, tabletas y cápsulas. Una forma salina satisfactoria de una molécula farmacéutica debe ser técnicamente elaborable y adecuada para producción a gran escala y sus propiedades en el estado sólido deben conservarse constantes a lo largo del tiempo (Pág. 41).

El documento D4 enseña la utilización de ácido clorhídrico para la formación de sales farmacéuticamente aceptables (págs. 289-290); también, que el mejoramiento de la velocidad de disolución de fármacos que son ácido o bases débiles poco solubles es uno de los principales motivos para la formación de sales (Pág. 19 y 28); que la selección y la preparación de una sal adecuada da la oportunidad de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos lo que permite el desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad, estabilidad, entre otros (Pág. 163). Asimismo, da a conocer que la elección de una sal en particular esta determinada por la acidez o basicidad del grupo ionizable, la seguridad del grupo potencial para la formación de la sal (contra-ion), indicaciones del medicamento, ruta de administración y la dosis, ya que la mayoría de las sales se desarrollan con el fin de aumentar su solubilidad (Pág. 167) y la factibilidad de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

formación de disales en compuesto dibásicos se puede calcular, siendo más factible logarlo con ácido clorhídrico que con otros ácidos (págs. 145-147).

El documento D4 describe la relevancia de determinar la relación pH con la solubilidad y disolución en la selección de una sal y una formulación (Pág. 35). D4 indica que en las formulaciones sólidas el equilibrio de la solubilidad y la velocidad de disolución son igualmente importantes. La evaluación biofarmacéutica en un estado temprano de desarrollo, permite identificar si la absorción de un fármaco está limitada por la velocidad de disolución. Un primer paso en la evaluación de la formación de sales es obtener el perfil de disolución, y la solubilidad pH dependiente, lo que se investiga usando, las formas puras, cristalina, ácida, básica o una forma salina (Págs. 35 y 36). En consecuencia, los estudios de formación de sales y la caracterización de la solubilidad hacen parte de las tareas rutinarias de preformulación en el desarrollo de una forma farmacéutica.

Ahora bien, D4 también indica las estrategias y características que deben evaluarse para la selección de una forma salina particular. Este documento establece que es importante determinar si un ácido o base particular es adecuado para la formación de una sal. Si la formación de la sal parece ser posible, la cuestión es determinar cuál de los muchos iones disponibles podría ser el más adecuado para el propósito, lo cual se establece tras el análisis de los siguientes factores: estudio de viabilidad de la formación de la sal, relación solubilidad-pH, modelamiento teórico de la relación solubilidad-pH, viabilidad de la formación de disales, efecto del contraión en la solubilidad de la sal y el efecto del solvente orgánico en la formación de la sal (Págs. 137 a 153). Para la selección de la sal más apropiada se puede aplicar el enfoque multinivel que evalúa la formación de cristales, la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de la forma cristalina, los efectos de la humedad en la forma cristalina (transición), y la biodisponibilidad (Pág. 154 a 156). 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 igual que la predominancia de la formación de sales derivadas del ácido clorhídrico⁴.

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 D4 (documento completo), el cual divulga el anión clorhidrato 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 D4 enseña diferentes métodos útiles en la caracterización de un sólido o sal entre los que se encuentran la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia Raman y el DSC (Págs. 3 a 4, 67 a 77).

⁴ Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

Por lo anterior, una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en los documentos D1, D2 y D3 que divulgan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida y sugieren la formación de sales a partir del mismo, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D4 para identificar otras posibles formas salinas de la molécula en cuestión, que además pueden ser caracterizados por métodos espectroscópicos (Pág. 318). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de un nuevo derivado salino envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y que la capacidad de formar sales es una propiedad intrínseca de dicho compuesto; es decir, la identificación de la sal diclorhidrato de esta 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 la sal diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, 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 las formas salinas la mayor parte de las veces son más solubles en medio acuoso que su correspondiente forma anhidra según lo indica D4.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para la sal sódica del compuesto de fórmula (II), que aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro IR, Raman y el 13-C-RMN reivindicado, se deriva 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 a D3 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 formación de sales revelados en D4, a la sal de diclorhidrato de compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida dada a conocer en D1, con el fin de determinar la existencia una forma salina adicional para este compuesto tal como la reivindicada.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada para utilizar ácido clorhídrico, para formar una sal farmacéuticamente aceptable con el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, divulgado en D1, D2 o D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia y sin nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 y 7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

La reivindicación 3 reclama un método para preparar la sal de diclorhidrato de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende agregar ácido clorhídrico a un compuesto de fórmula (I) en suspensión formando el diclorhidrato.

Tabla 2

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Método para preparar la sal diclorhidrato caracterizado por:	Sal con ácido clorhídrico de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Sal con acido clorhidrico de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidaz o[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	Sal con acido clorhidrico de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidaz o[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida	La formación de clorhidratos algunas veces requiere cantidades controladas de agua. El procedimiento típico consiste en disolver la base en un solvente con poca agua, calentar si es necesario y agregar la cantidad necesaria de HCl, luego del enfriamiento es posible separar la sal (págs. 250-251)
Agregar ácido clorhídrico a 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida en suspensión formando el diclorhidrato.	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (Pág. 22, líneas 22-24)	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (Pág. 18, líneas 1-2).	Obtenida por la reacción del compuesto con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico (Pág. 36, líneas 22-25, pág. 37, línea 6)	

Los documentos D1, D2 o D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulgan el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi- 8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (D1: Ejemplo13; D2: Pág. 13, líneas 24-25; D3: Pág. 80, líneas 18-19) y su formación de sales farmacéuticamente aceptables con ácido clorhídrico mediante la reacción de los dos compuestos (D1: Pág. 22, líneas 22-24; D2: Pág. 18, líneas 1,2; D3: Pág. 36, líneas 22-25 y 30-33).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y en los métodos de los documentos D1, D2 o D3 consiste en que divulga de manera expresa que la sal formada es la sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

El efecto que logra el incluir esta característica es que proporciona una sal estable y soluble del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar un procedimiento para obtener la sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

Sin embargo, la formación de disales de compuesto dibásicos ya había sido divulgada en el documento D4, señalando que se puede calcular y que su formación es más factible con la utilización de ácido clorhídrico en lugar de otros ácidos (págs. 145-147). Asimismo, el mismo documento indica que la formación de clorhidratos algunas veces requiere cantidades controladas de agua, donde el procedimiento típico consiste en disolver la base en un solvente con poca agua, calentar si es necesario y agregar la cantidad necesaria de HCl, luego del enfriamiento es posible separar la sal (págs. 250-251); también que el ácido clorhídrico que se debe usar para la formación de sales es 36% (Pág. 212).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada para utilizar el procedimiento sugerido en el documento D4, es decir, adicionar ácido clorhídrico al compuesto básico 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, divulgado en D1, D2 o D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud, por lo cual se considera obvia y sin nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 4-6 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Respuesta a los argumentos de la(s) solicitante(s)

La solicitante agrega en la reivindicación 1 las figuras del espectro IR, espectro Ramán y el espectro 13C-RMN, es importante aclarar que dentro de las reivindicación no se admite la referencia ni la inclusión de figuras, toda vez que una sal debe definirse de forma completa mediante la divulgación de los picos que caracterizan dicho producto como se indicó en el examen de patentabilidad.

En cuanto a la falta de nivel inventivo de la sal, la solicitante argumenta que la sal de clorhidrato que se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado es útil para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad; en particular para tratamiento de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, más particularmente para el tratamiento del cáncer. Agrega la solicitante, que el compuesto de fórmula (I) podía ser sólo preparado en una forma mesomórfica que es estable en forma sólida, pero inestable a 70°C en solución acuosa ácida, este compuesto también exhibe una muy baja solubilidad en agua y mayor parte de los solventes orgánicos, por lo que la purificación y el procesamiento final del compuesto de fórmula (I) es una tarea difícil.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

La formación de formas de sal probó ser difícil, ya que en general no se logró una solución y en varios casos se formaron materiales similares a goma, pegajosos.

El compuesto diclorhidrato del compuesto de fórmula (I) de la presente invención, posee propiedades técnicamente ventajosas según la tabla 5 del capítulo descriptivo. Por lo tanto, la persona versada en la materia no podría anticipar las ventajosas e inesperadas propiedades de las sales de la presente invención.

En respuesta a los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite manifestar que los resultados de estabilidad y solubilidad presentados por la solicitante corresponde a la determinación de propiedades fisicoquímicas del compuesto clorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida en la forma salina aquí reclamada, estos datos no representan ninguna ventaja o efecto sorprendente ya que tan solo se ratifica las enseñanzas del estado de la técnica representado en el documento D4 que indica que las diversas formas salinas y para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras (Pág. 163). Por lo tanto, como se indicó en el análisis de patentabilidad la identificación de propiedades fisicoquímicas de una nueva forma salina, corresponde a una tarea rutinaria de preformulación y no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque no existe ningún efecto asociado, al no presentarse alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la nueva forma salina del diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, para el cual ya era conocida su actividad como inhibidor de PI3K útil en el tratamiento de desórdenes hiperproliferativos y/o angiogénesis. Es evidente pensar en la conservación de esta actividad tras la formación de la sal, toda vez que al producirse la solubilización de la misma se logra la disociación y por ende se recupera la base libre cuya actividad terapéutica es conocida.

Indica la solicitante que D1, D2, D3 y D4 no describen o enseñan específicamente la sal diclorhidrato puro del compuesto (I), D1 a D3 divulgan la base libre y no el diclorhidrato. Esta sal es estable contra la reversión en agua a la base libre. Además, la sal diclorhidrato tiene una estabilidad superior en agua en comparación con otras sales mencionadas. Esto significa que la sal no revierte en agua a la base libre bajo condiciones probadas, es decir, no ocurre precipitación de la base libre. Adicionalmente, la cristalinidad fue superior versus la sal monoclóridato. La sal diclorhidrato (II) de la presente invención, es que mejora el proceso de purificación y el procesamiento final ya que es estable como sólido y en solución. También se presenta una potencia levemente mejor con la forma de sal de diclorhidrato en el ensayo bioquímico.

En cuanto tiene que ver con los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar que si bien los documentos D1, D2, D3 y D4 no divulgan de manera explícita el diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, dichas anterioridades sí

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

proveen enseñanzas suficientes que direccionan a la persona versada en la materia a establecer las posibles formas salinas que se deriven de esta con la finalidad de identificar aquellas que provean ventajas farmacotécnicas en el proceso de preformulación.

Por otra parte, el documento D4 indica que la preparación de sales de un compuesto activo es comúnmente usada para modular las propiedades fisicoquímicas. En muchos de los casos el objetivo es incrementar la solubilidad (o velocidad de disolución) para impartirle biodisponibilidad o para incrementar la farmacotécnica de compuestos ionizables poco solubles (Pág. 163). En consecuencia, la persona versada en la materia encontraría suficiente motivación en el arte previo para desarrollar el el diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida mediante la reacción de dicho compuesto con el ácido clorhídrico y lograr modificar la solubilidad y estabilidad del mismo como lo enseñan D1 a D4.

Como se indicó en el examen de patentabilidad, la selección de la sal diclorhidrato se deriva de un estudio común en el proceso de preformulación, ya que D4 también indica las estrategias y características que deben evaluarse para la selección de una forma salina particular. Este documento enseña que es importante determinar si un ácido o base particular es adecuado para la formación de una sal. Si la formación de la sal parece ser posible, la cuestión es determinar cuál de los muchos iones disponibles podría ser el más adecuado para el propósito, lo cual se establece tras el análisis de los siguientes factores: estudio de viabilidad de la formación de la sal, relación solubilidad-pH, modelamiento teórico de la relación solubilidad-pH, viabilidad de la formación de disales, efecto del contraión en la solubilidad de la sal y el efecto del solvente orgánico en la formación de la sal (Págs. 137 a 153). Para la selección de la sal más apropiada se puede aplicar el enfoque multinivel que evalúa la formación de cristales, la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de la forma cristalina, los efectos de la humedad en la forma cristalina (transición), y la biodisponibilidad (Pág. 154 a 156).

Por otra parte, los resultados de la caracterización fisicoquímica presentados en la descripción y en las reivindicaciones tales como el espectro IR, es espectro Raman y el espectro ¹³C-RMN, 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 que los documentos D1 a D4 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud. Esta Superintendencia reitera que la presente solicitud carece de altura inventiva ya que como se indicó anteriormente la formación de sales y no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, y aunque se trata de una nueva sal del compuesto diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, esta es producto de un estudio de preformulación efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para formar sales dada su estructura química. Igualmente, los procesos utilizados para desarrollar la sal reclamada corresponden a la aplicación de la tecnología de formación de sales de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

adicción sugerida en D1 a D4, por lo tanto, al carecer el producto obtenido a través de dicho método de nivel inventivo el método para obtenerlo tampoco es sorprendente ya que no se resuelve ningún problema a través del mismo.

En cuanto a los argumentos de la solicitante, Este Despacho reitera que la necesidad de modificar las propiedades físicas de una molécula farmacéuticamente activa es un problema permanente en la industria; también es cierto que solamente algunas sales presentan propiedades deseables. Sin embargo, en este caso particular la sal reivindicadas son el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador (en este caso preformulador), es determinar las propiedades fisicoquímicas de la de las sales que se pueden obtener del compuesto de fórmula (II), aplicando las metodologías de desarrollos de sales divulgadas en D4, en donde el trabajo del preformulador consiste en establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas (Capítulo. 4. Por otra parte, la forma base de un compuesto puede poseer una velocidad de disolución inadecuada resultando una pobre absorción oral, por lo que la preparación de sales usando ácidos farmacéuticamente aceptables es una estrategia común para proporcionar biodisponibilidad (Capítulo 5). En consecuencia, la presente solicitud corresponde a una sal diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi) -2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il] pirimidin-5-carboxamida que logra el mismo efecto técnico que la base previamente conocida ya que la solicitud no evidenció la solución de un problema técnico mediante la sal diclorhidrato reclamada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “DICLORHIDRATO DE 2-AMINO-N-[7-METOXI-8-(3-MORFOLIN-4-ILPROPOXI) -2,3-DIHIDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLIN-5-IL] PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA”.

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,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la(s) sociedad(es) Lafrancol S.A.S., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “DICLORHIDRATO DE 2-AMINO-N-[7-METOXI-8-(3-MORFOLIN-4-ILPROPOXI) -2,3-DIHIDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLIN-5-IL] PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38948

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-236625

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Bayer Intellectual Property GmbH, y a la sociedad Lafrancol S.A.S en calidad de Opositora, advirtiéndoles 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 30 Jul 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Rubiela Pacanchique Vargas

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez