

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:101032

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-236625

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 38948 del 30 de julio de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “DICLORHIDRATO DE 2-AMINO-N-[7-METOXI-8-(3-MORFOLIN-4-ILPROPOXI) -2,3-DIHIDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLIN-5-IL] PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 18 de septiembre de 2015, con el N° 13-236625-00013-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente presenta una solicitud divisional.

Por otro lado, la recurrente adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 2 reivindicaciones, presentado el 18 de septiembre de 2015 con el N° 13-236625-00013-0000.

Señala a continuación que las referencias D1 a D4 no dan a conocer el problema técnico ni la solución reivindicada, que consiste en la sal diclorhidrato de copanlisib.

Considera que se buscan formas cristalinas estables y formas farmacéuticas eficaces para los compuestos farmacéuticos que mejoren la eficacia, estabilidad, solubilidad, absorción, etc. Adicionalmente, afirma que el copanlisib en su base libre es mesofórmico, de manera que es estable en forma sólida pero inestable en solución ácida a 70°C. La recurrente sostiene que para la persona normalmente versada en la materia no es fácil formar las sales cristalinas del compuesto, que tiene centros básicos.

La recurrente sostiene que el compuesto es muy poco soluble en agua y la mayor

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:101032

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-236625

parte de solventes orgánicos; adicionalmente, menciona que, dados sus dos centros básicos, es soluble en medio ácido y que es difícil su purificación.

La recurrente afirma que es difícil preparar sales cristalinas del compuesto, porque no forma una solución con todos los ácidos sino que en varios casos se forma un material pegajoso.

Adicionalmente, señala que las referencias D1, D2 y D3 dan a conocer la base libre de copanlisib y mencionan, entre otras, la sal clorhidrato; la recurrente menciona que la referencia D4 da a conocer las sales farmacéuticamente aceptables de principios activos en general, pero no se refiere a la sal diclorhidrato de copanlisib en particular.

La recurrente sostiene que a partir de las pruebas de la descripción (Págs. 38 – 42) se concluye que la sal diclorhidrato de copanlisib reivindicada es ventajosa en términos de pureza, estabilidad, cristalinidad y estabilidad acuosa sobre otras sales y que presenta una mejor potencia que la base libre, en ensayos bioquímicos.

La recurrente considera que el Ejemplo Comparativo 1 muestra que la sal monoclóridrato es amorfa y la sal diclorhidrato es cristalina, y que esta no se disocia en agua para liberar la base libre, por lo que esta no precipita. Adicionalmente, afirma que la sal diclorhidrato tiene la ventaja de ser más soluble que la base libre. Posteriormente, sostiene que la sal diclorhidrato mostró actividad similar o “levemente mejor” que la base libre en los ensayos bioquímicos de PI3Kalfa y PI3Kbeta.

TERCERO: Que la sociedad Opositora Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A.S., no se manifestó frente al recurso interpuesto por el titular.

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Esta Oficina aclara, respecto a la solicitud divisional presentada, que será examinada de manera independiente.

Con relación al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 2 reivindicaciones, presentado el 18 de septiembre de 2015 con el N° 13-236625-00013-0000, esta Oficina considera que es procedente admitirlo para el estudio pertinente, porque no amplía el objeto inicialmente presentado y se canceló la tasa respectiva.

Con relación al argumento según el cual las referencias D1 a D4 no dan a conocer el problema técnico ni la solución reivindicada que consiste en la sal diclorhidrato

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:101032

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-236625

de copanlisib, esta Oficina considera que las referencias D1 a D3 enseñan el compuesto base copanlisib y la sal clorhidrato de copanlisib. Ahora bien, no dan a conocer el problema técnico como la necesidad de una sal de copanlisib más estable, porque si así fuese, enseñarían expresamente la sal diclorhidrato, que es la forma más estable. Es claro que estos documentos enseñan, de forma general, las sales de copanlisib con ácido clorhídrico; ahora bien, no se especifica que una de esas sales es la sal diclorhidrato, pero la persona normalmente versada en la materia sabe bien que si un solo centro básico del copanlisib está neutralizado con ácido clorhídrico, la sal formada es el mono-clorhidrato de copanlisib (aunque es superflua la designación “mono”) y si los dos centros básicos del copanlisib están neutralizados con ácido clorhídrico, la sal formada es el di-clorhidrato de copanlisib. Adicionalmente, se aclara que la formación del mono-clorhidrato o del di-clorhidrato depende de la cantidad del reactivo limitante que se agrega, es decir, si solamente se agrega la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico suficiente para neutralizar un solo centro básico, obviamente se forma el mono-clorhidrato, pero si la cantidad de ácido clorhídrico es mayor se forma el di-clorhidrato. De otro lado, el documento D4 indica que es común preparar sales de un compuesto activo con el fin de modular las propiedades fisicoquímicas, así, en muchos casos el objetivo es incrementar la solubilidad (o velocidad de disolución) para impartir mayor biodisponibilidad o incrementar la farmacocinética de compuestos ionizables que son poco solubles (Pág. 163), de manera que este documento indica a la persona normalmente versada en la materia la forma de solucionar el problema mencionado. Por lo tanto, el objeto de la solicitud es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

En cuanto tiene que ver con el argumento según el cual se buscan formas cristalinas estables y formas farmacéuticas eficaces para los compuestos farmacéuticos que mejoren la eficacia, estabilidad, solubilidad, absorción, etc. Adicionalmente, afirma que el copanlisib en su base libre es mesofórmico de manera que es estable en forma sólida pero inestable en solución ácida a 70°C. La recurrente sostiene que para la persona normalmente versada en la materia no es fácil formar las sales cristalinas del compuesto, que tiene centros básicos. Esta Oficina considera 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 iones disponibles es 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:101032

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-236625

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 manera que este documento enseña a la persona normalmente versada en la materia la posibilidad de preparar di-sales cristalinas de un compuesto que tiene dos centros básicos, por lo cual la sal de la solicitud es obvia y no tiene nivel inventivo.

En referencia al argumento de la recurrente según el cual el compuesto es muy poco soluble en agua y la mayor parte de solventes orgánicos; adicionalmente, menciona que, dados sus dos centros básicos, es soluble en medio ácido y que es difícil su purificación, esta Oficina reitera que, conocido el compuesto base (documentos D1, D2 o D3) y conocida la utilización de ácido clorhídrico para la formación de sales farmacéuticamente aceptables (documento D4, Págs. 289-290), que el mejoramiento de la velocidad de disolución de fármacos que son ácidos 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 conlleva al desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad y estabilidad, entre otros (Pág. 163), para la persona normalmente versada en la materia la persona normalmente versada en la materia la sal de la solicitud resulta obvia y por lo tanto, puede concluirse que el objeto reivindicado no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Con respecto a su afirmación según la cual es difícil preparar sales cristalinas del compuesto porque no forma una solución con todos los ácidos sino que en varios casos se forma un material pegajoso, esta Oficina aclara que la primera opción a elegir que tiene la persona normalmente versada en la materia para formar una sal de un compuesto básico, es el ácido clorhídrico; así, D4 enseña que el 36% de las sales de compuestos farmacéuticos se forman con ácido clorhídrico (Pág. 212), por lo tanto, la sal reivindicada puede derivarse de manera evidente del estado de la técnica y no cumple con los requisitos de patentabilidad.

Se advierte, además, en referencia al argumento de la recurrente según el cual la referencia D4 da a conocer las sales farmacéuticamente aceptables de principios activos en general, pero no se refiere a la sal diclorhidrato de copanlisib en particular, le asiste razón a la recurrente y por tanto, la referencia D4 no anula la novedad de la sal diclorhidrato de copanlisib que es objeto de la solicitud; sin embargo, debido a que este documento enseña a la persona normalmente versada en la materia la posibilidad de preparar di-sales cristalinas de un compuesto que tiene dos centros básicos, sugiere la sal de la solicitud, por lo que se reitera la falta de nivel inventivo del objeto reivindicado.

Ahora bien, con referencia a su manifestación en el sentido que a partir de las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:101032

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-236625

pruebas de la descripción (Págs. 38 – 42) se concluye que la sal diclorhidrato de copanlisib reivindicada es ventajosa en términos de pureza, estabilidad, cristalinidad y estabilidad acuosa sobre otras sales y que presenta una mejor potencia que la base libre, en ensayos bioquímicos, resulta pertinente aclarar que la persona normalmente versada en la materia esperaría estos resultados, dadas las enseñanzas del estado de la técnica, es decir la utilización de ácido clorhídrico para la formación de sales farmacéuticamente aceptables (documento D4, Págs. 289-290), la formación de sales con el fin de aumentar la velocidad de disolución de fármacos poco solubles (Pág. 19 y 28), la selección y la preparación de una sal adecuada con el fin de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos, lo que conlleva al desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad y estabilidad, entre otros (Pág. 163), por lo cual, los resultados mencionados no constituyen un efecto técnico sorprendente.

En relación con los argumentos de la recurrente según los cuales (1) el Ejemplo Comparativo 1 muestra que la sal monoclóridrato es amorfa y la sal diclorhidrato es cristalina y que esta no se disocia en agua para liberar la base libre, por lo cual esta no precipita; (2) la sal diclorhidrato tiene la ventaja de ser más soluble que la base libre y (3) la sal diclorhidrato mostró actividad similar o “levemente mejor” que la base libre en los ensayos bioquímicos de PI3Kalfa y PI3Kbeta; esta Oficina aclara que (1) el hecho de que según el Ejemplo Comparativo 1 la sal monoclóridrato es amorfa y la sal diclorhidrato es cristalina y que esta no se disocia en agua para liberar la base libre, por lo cual esta no precipita, tan sólo significa que, como se explicó, no se neutralizó solamente un centro básico del copanlisib con ácido clorhídrico, sino los dos centros básicos, por lo que la sal formada es el di-clorhidrato de copanlisib, elegir esta sal en lugar de la sal monoclóridrato estaba al alcance de la persona normalmente versada en la materia, dado que es parte de las tareas rutinarias de preformulación en el desarrollo de una forma farmacéutica; (2) elegir la sal diclorhidrato además, porque es más soluble que la base libre también estaba al alcance de los conocimientos de la persona normalmente versada en la materia y (3) el que la sal diclorhidrato presente actividades PI3Kalfa y PI3Kbeta similares o “levemente mejores” que la base libre significa que la sal reivindicada no presenta una ventaja comparativa ni se solucionó el problema técnico, por lo cual es obvia.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

En consecuencia, el Superintendente de Industria y comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:101032

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-236625

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 38948 del 30 de julio de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, y a la sociedad opositora LAFRANCOL S.A.S. advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 24 Dic 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: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez