

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

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 1 de agosto de 2013, con el N° 13-183058-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Boheringer Ingelheim International GmbH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DIMALEATO DE 9-[4-(3-CLORO-2-FLUORO-FENILAMINO)-7-METOXI-QUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZA-ESPIRO[5.5]UNDECAN-5-ONA, SU USO COMO MEDICAMENTO Y PREPARACIÓN ", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2012/051298 del 27 de enero 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, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 11538, notificado por fijación en lista el 16 de septiembre de 2014, se requirió a la(s) solicitante(s) en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 13-183058-00005-0000 el 10 de diciembre de 2014, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 y 2 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 y 2, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo, Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

6.1. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de identificar los sólidos cristalinos de la sal dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un polimorfo del compuesto de fórmula (I) y sus tautómeros.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de febrero 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010026029	"Use of Quinazoline Derivatives for the Treatment of Viral Diseases"	11/marzo/2010
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

El documento D1¹ divulga el compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, el cual puede encontrarse en forma de tautómeros y sales de adición junto con ácidos orgánicos (Pág. 20, compuestos 1.86 y 1.87, Reiv. 2).

El documento D2 enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (Págs 1 a 4, Tabla 2), la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Págs. 318 a 430).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención*

¹<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?>

CC=WO&NR=2010026029A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100311&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

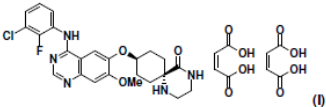
Rad. PCT/13-183058

tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el compuesto cristalino reclamado(a) en la solicitud tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 y 2 está(n) referida(s) a: “Un compuesto cristalino de formula (I)....” (Radicado N° 13-183058-00005-0000)

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 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I)  o tautómeros del mismo.	Los compuestos tautoméricos: (1.86) anti-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona (1.87) syn-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona Los cuales pueden estar en forma de sales de adición.	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)
caracterizado porque se manifiestan reflejos en el diagrama de polvo de rayos X con valores d_{hkl} de 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85 y 3.61 Å; y adicionalmente comprende picos de difracción de rayos X en 12.43, 15.33, 18.92, 20.37, 21.38 y 24.67 grados 2θ cuando se mide utilizando radiación $CuK\alpha$.	No lo divulga.	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office²) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

2 http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que enseña los compuestos (1.86) anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona y (1.87) syn-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona (Pág. 20, Reiv. 2) e indica que estos pueden encontrarse en forma de sales de adición e hidratos (Pág. 15).

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

La solicitud se diferencia de D1 en que la anterioridad no establece que el compuesto de fórmula (I) pueda encontrarse en forma de cristal y no se especifican los parámetros del espectro de difracción 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.

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina de las sales dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, consiste en obtener una forma sólida alternativa de un compuesto conocido con propiedades fisicoquímicas modificadas tales como una baja higroscopicidad como se evidencia en los gráficos de las isotermas de sorción (Fig. 3 a y b).

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en ¿cómo obtener polimorfos de las sales del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona el cual es un compuesto divulgado en el documento D1?

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con el ensayo biológico presentado por la solicitante el compuesto (I) posee una CI_{50} de 4 nM,. Sin embargo, estos resultados no evidencian una ventaja o superioridad de la sal reivindicada, toda vez que no existen estudios comparativos frente al compuesto base previamente divulgado en el estado de la técnica. Del mismo modo, los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad que ya era conocida como lo es la capacidad de inhibición de la proliferación dependiente de EGFR que se había divulgado previamente en D1 (Pág. 1). En consecuencia, la sal dimaleato cristalina del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona reivindicado se considera una forma sólida alternativa que conserva la misma actividad terapéutica reconocida para este activo.

En cuanto tiene que ver con los estudios de higroscopicidad del compuesto representados

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

en las isothermas de sorción (Fig. 3 a y b), estos no son sorprendentes o inesperados, debido a que es conocido que la formación de sales y polimorfos da lugar a modificaciones en las propiedades fisicoquímicas de un sólido entre las cuales se encuentra la higroscopicidad. De igual forma, los resultados presentados por la solicitante no evidencian una eventual ventaja farmacológica o tecnológica frente al compuesto base previamente conocido y se limitan simplemente a caracterizar el sólido reclamado mediante técnicas ampliamente conocidas en la literatura.

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

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las que se encuentran la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son de gran interés para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones más comunes entre los que se encuentre el anión maleato (Pág. 79 y 80, Tabla 2). Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal, por las razones expuestas anteriormente. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, y los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente. 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas es ampliamente conocido³.

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 D2 (págs. 79 y 80), en donde se divulga el anión maleato 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 D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino de la dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona y sus tautómeros, que aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X, 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 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud y que se discutió anteriormente.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre polimorfismo y formación de sales revelados en D2, al compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión los cristales de la sal dimaleato del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 y las composiciones que lo contienen de la reivindicación 2 carecen de nivel inventivo.

En respuesta a los requerimientos realizados por esta Oficina la sociedad solicitante indica que este cristal presenta un nivel de higroscopicidad bajo, alcanzando un aumento en su masa de máximo 1 % por absorción de agua a humedades relativas en el rango de 10-90%.

³ Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

Lo anterior es un indicativo de estabilidad, ciertamente atractivo en el mercado farmacéutico, pues un medicamento que absorbe una menor cantidad de agua del ambiente presenta una vida en el anaquel prolongada, útil en el almacenamiento de los productos farmacéuticos. Asimismo, y como se menciona en la página 2 del Capítulo Descriptivo, el cristal reclamado presenta alta estabilidad cristalina, lo que significa que el producto de la presente invención mantiene inalterada su estructura cristalina a lo largo del tiempo, con una difracción y reflexión de rayos X de alta intensidad y bien definida en los rangos donde se encuentran sus picos característicos, preferiblemente a valores 2θ de 20-40°, tal y como se muestra en la Tabla 1 y la Figura I.

Al respecto, esta Superintendencia aclara a la solicitante que todos estos datos y resultados han sido considerados en el estudio de patentabilidad realizado. Sin embargo, es pertinente reiterar a la solicitante que tal y como se indicó en el análisis de nivel inventivo, estos datos corresponden a la caracterización de una forma cristalina mediante técnicas que son ampliamente conocidas por la persona versada en la materia, toda vez que el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318). En consecuencia, el determinar estos parámetros hace parte de los estudios de preformulación comúnmente realizados con la finalidad de identificar un estado sólido favorable para el desarrollo farmacotécnico.

En cuanto tiene que ver con los resultados de higroscopicidad, estos de ninguna manera pueden considerarse sorprendentes o inesperados, puesto que es conocido que cada forma cristalina posee propiedades fisicoquímicas diferentes las cuales son investigadas ya que pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Sin embargo, es claro que estas propiedades se identifican luego del desarrollo de sólido y no pueden imprimirse de manera racional a una forma cristalina con la finalidad de solucionar un problema particular, y por lo tanto el objetivo de estos desarrollos consiste en caracterizar el sólido con el fin de identificar una eventual aplicación farmacotécnica del mismo.

En cuanto tiene que ver con la estabilidad cristalina de la que habla la solicitante, es pertinente señalar que no se entrega información técnica que permita verificar dicha afirmación. Por otra parte, como se indicó en el examen de patentabilidad el documento D2 enseña que luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico y de preformulación de un agente cuya actividad farmacológica es conocida y de interés comercial.

Agrega la solicitante que el arte previo no contiene ninguna divulgación o enseñanza particular que conduzca a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar una sal dimaleato y obtener un cristal con la difracción reclamada. Indica la solicitante que el documento D2 no supera ninguno de los siguientes obstáculos:

- ¿cómo seleccionar directamente, sin duda alguna y de manera obvia el compuesto (6R,9R)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7 -metoxiquinazolin-6- " iloxi]-1,4-diazaespiro[5.5]undecan-5-ona de DI, y no otro compuesto entre los 91 Ejemplos ilustrados en DI?
- ¿cómo convertir dicho compuesto sin duda alguna y de manera obvia en una sal de dimaleato, entre cientos de sales posibles?
- ¿cómo obtener un cristal particular sin duda alguna y de manera obvia de esta sal?
- ¿cómo escoger directamente, sin lugar a dudas y de manera obvia el ion maleato y no otro de los iones comúnmente utilizados, como el cloruro?
- ¿cómo sintetizar de manera obvia la sal di-maleato y no monomaleato?
- ¿cómo obtener de manera obvia un cristal específico de esta sal?
- ¿cómo saber cuál cristal ofrece mejores o peores propiedades fisicoquímicas en comparación al compuesto amorfo?
- ¿cómo saber si estas modificaciones efectivamente resultarían en una forma más estable del compuesto (6R,9R)-9-[4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1 ,4-diaza-espiro[5 .5]undecan-5-ona?

En cuanto a los anteriores argumentos esta Oficina ratifica que los documentos D1 y D2 en conjunto proporcionan información suficiente para que la persona versada en la materia se motive a identificar las sales y formas cristalinas que eventualmente ofrezcan mayores ventajas farmacotécnicas para el compuesto compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona. Si bien, el documento D1 no divulga de manera específica la sal dimaleato del agente mencionado, este Despacho estableció en su momento que dicha anterioridad establece que el mismo puede encontrarse en forma de sales de adición e hidratos (Pág. 15), lo cual puede considerarse como una primera motivación para que la persona versada avoque a lograr las sales de este agente. De igual forma, el documento D2 le indica a la persona versada en la materia que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, y los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente principalmente con fundamento en los contraiones comúnmente utilizados. 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento, tal como sucede en la presente solicitud. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas es ampliamente conocido⁴ e incluye el anión maleato como farmacéuticamente aceptable siendo uno de los preferidos en la industria farmacéutica, lo que claramente direcciona a la persona versada en la materia a utilizar entre otros este agente, para realizar una posterior evaluación de los productos obtenidos.

En relación con el último cuestionamiento de la solicitante esta Oficina reitera que no es posible obtener de manera racional un cristal en particular y esto ratifica el hecho de que el desarrollo de polimorfos no se fundamenta en la necesidad de resolver una necesidad particular de la industria mediante un diseño científico, sino por el contrario se basa en identificar las formas salinas y cristalinas de un sólido para posteriormente establecer alguna aplicación industrial del mismo. Como se indicó anteriormente, D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las que se encuentran la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. En consecuencia, la identificación de sales y polimorfos de un agente activo es una continua preocupación de la industria farmacéutica con el fin de identificar sólidos con propiedades más favorables en el ámbito farmacotécnico, pero esta actividad no se fundamenta en un diseño racional ya que las propiedades de un nuevo sólido son impredecibles y no pueden inducirse según una necesidad.

Establece la solicitante que en el presente caso, nada en el arte previo habría hecho que la persona medianamente versada en la materia llegara inmediatamente a la materia reclamada, pues el cristal reclamado en la presente invención no pudo haber sido predicho a partir del arte previo la persona medianamente versada en la materia, con base en D1 y D2, se habría visto obligada a sintetizar todos los posibles polimorfos (en forma de bases libres, sales, hidratos, solvatos, sales hidratadas, sales solvatadas, etc.) de todos los compuestos de D1, sin ninguna expectativa de los sólidos a obtener ni la estabilidad de los mismos. Es decir, esta persona se habría visto obligada a realizar experimentación adicional y corroboraciones para lograr obtener el cristal de la presente invención no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara.

En cuanto a los argumentos de la solicitante, esta Superintendencia encuentra que contrario a las afirmaciones de la misma, esta Oficina sí realizó un análisis adecuado del nivel inventivo de la solicitud, mediante el cual se evidenció de manera técnica como el arte previo motiva a la persona versada en la materia a identificar las sales y polimorfos del

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona. Como se ha analizado, los documentos D1 y D2 sí reúnen información suficiente que desvirtúa el nivel inventivo de la presente solicitud.

Este Despacho considera que los estudios de polimorfismo constituyen una tarea permanente en la industria; también es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades deseables. Sin embargo, en este caso particular la sal y los polimorfos reivindicados 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 sal dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, y establecer si esta puede existir en otras formas cristalinas aplicando las metodologías de desarrollos de cristales divulgadas en D2, en donde el trabajo del preformulador consiste en establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas; teniendo en cuenta que la forma sólida preferida es generalmente la más estable termodinámicamente. Sin embargo, la forma cristalina estable del 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 a un fármaco como se indicó en el examen de patentabilidad. En consecuencia, la presente solicitud corresponde a la sal dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona que logra el mismo efecto técnico que la base previamente conocida ya que la solicitud no evidenció un efecto técnico real de la sal dimaleato o alguno de sus cristales, siendo estos tan solo formas solidas alternativas.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: "FORMA CRISTALINA DE DIMALEATO DE (6R, 9R)-9-[4-(3-CLORO-2-FLUOROFENILAMINO)-7-METOXIQUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZAESPIRO[5.5]UNDECAN-5-ONA".

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11314

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-183058

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMA CRISTALINA DE DIMALEATO DE (6R, 9R)-9-[4-(3-CLORO-2-FLUORO-FENILAMINO)-7-METOXI-QUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZA-ESPIRO[5,5] UNDECAN-5-ONA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Boheringer Ingelheim International GmbH, advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 13 Mar 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

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