

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84707

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-183058

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 11314 del 13 de marzo de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMA CRISTALINA DE DIMALEATO DE (6R, 9R)-9-[4-(3-COLORO-2-FLUORO-FENILAMINO)-7-METOXI-QUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZA-ESPIRO[5,5] UNDECAN-5-ONA”, 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 04 de mayo de 2015, con el No. 13-183058-00009-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente, mediante escrito radicado el 4 de mayo de 2015, con número 15-101543-00000-0000, presenta división de la solicitud originalmente presentada, referenciada con el No 13-183058-00010-0000.

La sociedad recurrente argumenta que “(...) *me permito realizar el análisis de nivel inventivo utilizando la aproximación “problema-solución” (...)*”. “Adicionalmente, vale la pena señalar que la reivindicación 1 de la presente invención reclama un compuesto cristalino de Fórmula (I) (...)”.

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

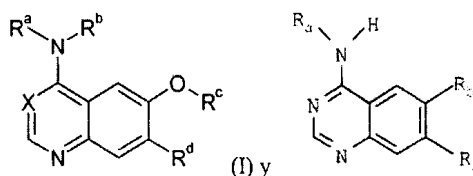
“(...) Efectivamente D1 puede considerarse como el documento más cercano a la presente invención en tanto que este divulga los isómeros syn y anti del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, en los compuestos 1.86 y 1.87 (...) Sin embargo (...) se refiere de manera general al uso de los compuestos de las fórmulas (I) y (II):

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84707

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-183058



en donde la lista donde se encuentra los isómeros syn y anti comprende otros **divulga otros 89 compuestos**. De hecho, **D1 ni siquiera divulga el método de obtención** de ninguno de los compuestos de fórmulas (I) y (II) (...)"

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

"(...) la persona medianamente versada en la materia detectaría sin ninguna dificultad que una diferencia principal entre D1 y la presente invención radica en que en la presente invención corresponde a la sal dimaleato del compuesto de fórmula (I) (en la reivindicación 1), con un patrón de difracción de rayos X específico, mientras que el arte previo menciona los isómeros syn y anti del compuesto en forma de base libre y no hace mención alguna sobre las sales de ninguno de los muchos compuestos allí divulgados (...)"

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

"(...) el cristal reclamado presenta un nivel de higroscopicidad bajo, alcanzando un aumento en su masa apenas de máximo 1% por absorción de agua a humedades relativas en el rango de 10-90%. Lo anterior es un indicativo de estabilidad atractivo en el mercado farmacéutico (...) Asimismo, y como se menciona en la página 2 del Capítulo Descriptivo, el cristal reclamado presenta alta estabilidad cristalina (...)"

D. Deducir el problema técnico objetivo.

"(...) el problema técnico que resuelve esta invención y que se propone en el Capítulo Descriptivo radica realmente en la necesidad de proveer una forma más estable del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona (...)"

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

"(...) el cristal de la presente invención si muestra efectos inesperados sobre sus propiedades, lo que se considera un efecto sorprendente (...) Respecto a los argumentos de la SIC para desconocer los efectos técnicos demostrados anteriormente, me permito señalar, que no sólo alteraciones en la actividad biológica pueden ser considerados sorprendentes. (...) propiedades como la estabilidad de un fármaco, su solubilidad, la estabilidad de una forma farmacéutica asociada a propiedades de su ingrediente activo (como la higroscopicidad), el tiempo de vida en anaquel etc., son características de alto interés en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos (...)"

La recurrente añade que: "(...) La Sección Primera del Consejo de estado en su sentencia del 15 de septiembre de 2011, mediante la cual revoca la decisión de la SIC de conceder la patente para un polimorfo específico de ziprasidona, establece que " el nivel inventivo del [...] compuesto no comprendido en el estado de la técnica (novedoso), **radica en las**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84707

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-183058

características de solubilidad, hidroscofia y estabilidad termodinámica no esperadas ni predecibles del compuesto ziprazidona, las cuales permitieron su formulación inyectable (...)” y concluye que “(...) mejorar la estabilidad y disminuir la higroscopicidad, lo que redundaría en beneficios farmacotécnicos, son efectos técnicos no esperados ni predecibles del compuesto de fórmula I a partir de lo divulgado en D1(...)”.

“(…) Si bien D1 hace mención a sales de adición de los 91 compuestos listados(...) lo que definitivamente no enseña ni siquiera menciona D1 es la posibilidad de obtener formas cristalinas de ninguno de los 91 compuestos listados, y menos del compuesto 1.86 y 1.87. (...) una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna en D1 para: (i) elegir el compuesto 1.86 o 1.87 (2 entre 87 posibilidades distintas) ya que la mención de estos compuestos es meramente nominal más no preferencial (...) (iii) mucho menos sintetizar una forma cristalina con las características estructurales aquí reclamadas. Es decir, D1 presenta una serie de obstáculos importantes a superar para la persona medianamente versada en la materia con el fin de obtener la presente invención (...) Respecto a la Tabla 2 citada por el Despacho en la resolución aquí recurrida, me permito señalar que dicha tabla a pesar de si mencionar cuales son los compuestos (ácidos) más frecuentemente utilizados en la formación de sales de fármacos libres, se puede evidenciar que el maleato corresponde al 3.3% y 1.2% del total de compuestos comercialmente conocidos según las referencias citadas en D2. (...) Por consiguiente, D2 no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a obtener la forma cristalina reclamada por la presente solicitud, que no había sido divulgada en D1 (...) En conclusión, según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la forma cristalina reclamada, ni podría esperar que al obtener dicho arreglo molecular, este presentase las propiedades mejoradas que en efecto exhibe(...)”.

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

Teniendo en cuenta la metodología problema-solución planteada por el solicitante se encuentra que:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Tal como lo reconoce la recurrente, el documento D1 si divulga de manera explícita el compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza espiro[5,5] undecan-5-ona, en su forma de isómeros syn y anti, (pág. 20, y reiv.2. 1.86. y 1.87.), e indica que estos pueden encontrarse en forma de sales de adición e hidratos (Pág. 15).

Ahora, si bien es cierto que la citada anterioridad divulga otro tipo de compuestos, y no divulga la obtención de ninguno de ellos, aclara esta Oficina que esto es irrelevante, porque lo importante y a tener en cuenta, es que el compuesto era conocido de manera específica

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84707

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-183058

con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, al igual que su utilidad terapéutica, y su probabilidad de formar sales de adición.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Esta Oficina concuerda, con la recurrente que la diferencia de la presente solicitud con D1, radica en que la anterioridad no menciona de manera específica que el compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, se encuentra en forma de la sal dimaleato cristalina, con un patrón de rayos X específico; sin embargo, esta diferencia no le resta importancia al documento D1, el cual es totalmente válido para afectar la patentabilidad del objeto aquí reclamado, porque divulga de manera específica el compuesto que hace parte de la sal dimaleato cristalina aquí reclamada.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según los argumentos de la recurrente y lo divulgado en la descripción, el efecto técnico proporcionado por la forma cristalina de la invención, consiste en lograr una nueva configuración cristalina de las sales dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diazaespiro[5,5]undecan-5-ona, 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).

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

Tal como lo plantea la recurrente, según la descripción de la solicitud y sus argumentos, el problema técnico consiste en ¿cómo proveer una forma sólida del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona con baja higroscopicidad?

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

De acuerdo a las figuras 3 a y b, en donde se enseñan los resultados de higroscopicidad, se ratifica nuevamente a la recurrente que este efecto no es ni sorprendente, ni inesperado, porque la anterioridad D2, divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, y que 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), entre las que se encuentran la higroscopicidad, entalpia, 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84707

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-183058

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 pública, que dentro de la formación de sales, uno de los contraiones utilizados es el anión maleato (Pág. 79 y 80, Tabla 2). Es pertinente señalar, que es conocido 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 de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo, el listado de sales farmacéuticas aceptadas es ampliamente conocido¹. En consecuencia, la formación 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 toxica 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 Ramán (Pág. 318).

Ahora bien, en lo que tiene que ver con la estabilidad cristalina, la recurrente argumenta que el producto obtenido en la presente invención mantiene inalterada su estructura cristalina, pero no existe una prueba de tipo técnico que permita corroborarlo. En vista de lo anterior y teniendo en cuenta que 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

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84707

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-183058

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 y de preformulación de un agente cuya actividad farmacológica es conocida y de interés comercial.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino 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 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.

Ahora bien, en relación con el Consejo de Estado, es pertinente aclarar que si bien falló a favor de la patentabilidad de una estructura polimórfica específica de la ziprasidona, ello no quiere decir que los hallazgos precisados por el Honorable Tribunal para el caso en concreto del citado polimorfo, resulten de aplicación análoga para otros compuestos y sus estados cristalinos, dadas las razones expuestas, sobre la carencia de ventajas técnicas inesperadas y sorprendentes frente a 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 y su derivación evidente a partir de las enseñanzas del estado del arte. De tal manera, no se puede concluir, que el Consejo de Estado, mediante la sentencia referida, haya efectuado un cambio “sustancial en su jurisprudencia al reconocer la patentabilidad de las formas cristalinas”.

Además, sobre el fallo citado es preciso indicar que el análisis de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, y atendiendo las circunstancias del mismo, de acuerdo con la legislación vigente en el momento, y los documentos del arte previo encontrados. Lo anterior, porque el reconocimiento de los requisitos de patentabilidad de una invención no dependen del reconocimiento otorgado a otra.

En lo concerniente con las preguntas planteadas por la recurrente, en donde afirma que el arte previo citado por esta Oficina, no permite a la persona medianamente versada en la materia derivar de manera obvia la sal cristalina del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, se puede afirmar categóricamente 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 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 indica 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84707

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-183058

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 practica tal como: costo de las 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 conocido, e incluye el anión maleato como farmacéuticamente aceptable, 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 cuanto al argumento de la recurrente, en donde indica que el maleato corresponde al 3.3% y 1,2% del total de los compuestos comercialmente conocidos, según las referencias citadas en D2, se aclara que de igual manera, la persona medianamente versada de la materia conoce que es una de las sales farmacéuticamente aceptables por la FDA, y no la excluiría de sus trabajos de investigación, en búsqueda de formas sólidas alternativas a los compuestos en su forma base, con el fin de mejorar propiedades fisicoquímicas, tales como la higroscopicidad.

La recurrente indica que la búsqueda de polimorfos no es predecible y es una labor compleja y empírica. Este Despacho aclara, que el desarrollo de polimorfos corresponde a una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico debido a que los compuestos orgánicos, tienden a formar diferentes polimorfos y cuando de un compuesto se puede aislar diferentes formas cristalinas, cada una tiene el potencial de poseer propiedades únicas (solubilidad, densidad, punto de fusión, entalpia de fusión, reactividad química, conductividad eléctrica, entre otros), por lo que el químico, químico farmacéutico, o ingeniero químico tienen la posibilidad de elegir según sus necesidades en una aplicación en particular haciendo esto parte del proceso de preformulación. Por ello, una vez determinada la existencia del fenómeno de polimorfismo en un compuesto, mediante la aplicación de métodos tradicionales se pueden preparar las formas específicas hasta llegar a su desarrollo a gran escala².

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 la formación de sales y sus formas cristalinas revelados en D2, al compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina de sal dimaleato para este compuesto tal como la reivindicada.

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 y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

² Caira Mino R. Crystalline polymorphism of organic compounds" págs 64 y 177

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84707
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-183058

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No.11314 del 13 de marzo de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución la sociedad solicitante BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 28 Oct 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDÓ DEL CASTILLO

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez