

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 09058653
Trámite 011
Evento 379
Actuación 519
Oficio
Folios 020

12503

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP2007/063721

Fecha de Presentación Internacional 11/12/2007

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- | | | |
|-------------------------------|-------------------|------------|
| 1.1. <u>Descripción:</u> | Folios: 20 a 50 | 5/06/2009 |
| 1.2. <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 51 a 57 | 5/06/2009 |
| | Folios: 125 a 130 | 28/08/2009 |
| 1.3. <u>Prioridad:</u> | US 60/876.398 | 21/12/2006 |

2. Análisis de la prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

Título de la solicitud: POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de sales cristalinas de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina para el tratamiento de la ansiedad y del dolor crónico y agudo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona sales monosulfato y hemisulfato del compuesto de fórmula I.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D401/06.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, se observa que las reivindicaciones 5, 7, 10, 12, 15, 17 y 19 hacen referencia a las figuras, lo cual le resta claridad al capítulo. Cabe recordar que la protección mediante patente se le otorga a lo que esté revelado en las reivindicaciones y no a lo que se encuentre en la descripción, anexos, figuras, tablas, etc.

Tener en cuenta que el capítulo reivindicatorio cuenta con un número elevado de reivindicaciones independientes, lo cual le resta claridad a la solicitud porque no se puede apreciar con exactitud cuál es el objeto real de la invención. Favor aclarar.

Las reivindicaciones 24 a 27 que se refieren a un proceso, mencionan etapas muy generales de obtención de sales mono-sulfato y hemi-sulfato del compuesto de fórmula I; además, no mencionan las variables que intervienen en el mismo: temperatura, velocidades, reactivos, tiempos, etc. No se comprende la frase: "equilibrado en disolvente del compuesto..." (Fl. 129).

5. **Análisis de la(s) oposición(es):** (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

6. **Determinación del estado de la técnica:**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica es la de presentación de la solicitud prioritaria 21/12/2006. Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, anteriores a esta.

Se encontraron como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004/108701	Imidazole derivatives as glutmate receptor antagonists	16/12/2004
D2	WO2005/118568	Pyridin-4-yl-ethynyl-imidazoles and pyrazoles as mGluR5 receptor antagonists	15/12/2005

D1 (Fls. 135 a 140): divulga compuestos derivados de imidazol que son antagonistas del receptor glutamato.

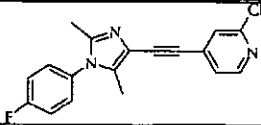
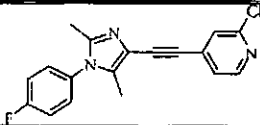
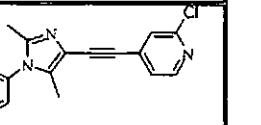
D2 (Fls. 141 a 146): divulga compuestos piridin-4-il-etinil-imidazoles y pirazoles como antagonistas del receptor mGluR5.

7. Examen de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente reivindica lo siguiente: una sal monosulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características técnicas esenciales	D1	D2
		
Sal monosulfato	Sales farmacéuticamente aceptables: de ácido sulfúrico	Sales de ácido sulfúrico

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y sus sales farmacéuticamente aceptables (D1: ej. 35, reivindicaciones 10 a 14, Fls. 138 a 140; D2: ej. 1, reivindicaciones 15 a 19, Fls. 144 a 146).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D1 consiste en que no se especifican las sales de monosulfato y hemisulfato.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D2 consiste en que no se especifican las sales monosulfato y hemisulfato.

El efecto que logra formar sales de monosulfato y hemisulfato del compuesto de fórmula (I) es que se obtienen sales mejoradas para tratar enfermedades neurológicas crónicas, pero este efecto no fue demostrado ni comparado con el arte anterior en la presente solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina conocido en el documento D1 para tratar enfermedades neurológicas crónicas?”.

Sin embargo, la formación de sales farmacéuticas del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, como las derivadas de un ácido inorgánico como lo es el ácido sulfúrico, ya estaba divulgada en los documentos D1 (pág. 4, párrafo 3, Fl. 136; pág. 16, párrafo 2, Fl. 137) y D2 (pág. 4, línea 23, Fl. 142; pág. 18, línea 15, Fl. 143).

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer sales de monosulfato y hemisulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con la actividad deseada, puede darse cuenta que a

partir de los documentos D1 y D2, dicho compuesto puede estar en forma de sal de sulfato y, que además, puede estar en forma cristalina. Hay que tener en cuenta que los compuestos descritos en el documento D1 son intrínsecamente cristalinos.

La preparación de sales mono o hemisulfato son de conocimiento general y es una práctica rutinaria en investigación la obtención de una u otra forma dependiendo de los requerimientos del investigador, por lo cual carecen de nivel inventivo dichas formas de sal del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las sales de mono y hemisulfato reivindicadas en relación con lo conocido en el arte anterior, la solución al problema técnico parece ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1 y 2 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18). Las reivindicaciones dependientes 20 a 23 tampoco cumplen con el requisito puesto que no mencionan alguna característica que le aporte un efecto inesperado al compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

En cuanto a la forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, se puede decir lo siguiente:

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

Al respecto la Dra. Sofia Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia(s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

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

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

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

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de un compuesto conocido.

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

- Determinación del estado de la técnica más cercano:

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y sus sales farmacéuticamente aceptables (D1: ej. 35, reivindicaciones 10 a 14, Fls. 138 a 140; D2: ej. 1, reivindicaciones 15 a 19, Fls. 144 a 146) así como su proceso de obtención por recristalización (pág. 28, Fl. 138).

El documento D1 (Fls. 135 a 140) divulga el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y su cristalización, además, su actividad como antagonista del mGluR5 (Fls. 135, pág. 28, Fl. 138).

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1, consiste en que no se revelan los DRX de las formas cristalinas.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D2, consiste en que no se mencionan los DRX de las formas cristalinas.

- Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

De la lectura de la solicitud, no se evidencia un efecto técnico inesperado de las formas cristalinas de las sales del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

- Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano

¿cómo modificar el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina conocido en el documento D1 para tratar enfermedades neurológicas crónicas?

- Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

No hay datos en la descripción sobre los parámetros farmacocinéticos para

polimorfos del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina que puedan brindar algún efecto sorprendente al compuesto o que pueda afectar de alguna manera su actividad farmacológica.

Además, existía sugerencia o motivación suficiente en D1 para llegar a resolver el problema técnico planteado por la solicitud, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, haciendo una recrystalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación, específicamente acetato de etilo (pág. 28, Fl. 138). Además, es conocido que para generar cambios en las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo¹.

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

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con la actividad deseada puede darse cuenta que, a partir de los documentos D1 y D2 dicho compuesto puede estar en formas cristalinas y es sabido que estas formas tienen un patrón específico de difracción de rayos X y que los compuestos conservan su actividad farmacológica.

De otro lado, se reitera que es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados incorporan los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO) y una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X el cual puede ser muy útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas; en la industria farmacéutica se emplea para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos. De igual modo la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación¹.

Hay que tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto a una persona del oficio normalmente versada en la materia se le habría ocurrido hacer dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo que se requiera, y a una temperatura dada (Norris, 1924)¹.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las formas cristalinas de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina reivindicadas en relación con las formas cristalinas del arte anterior, la solución al problema técnico es obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 2 a 19 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

1 AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp. 230-235.

1 NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Mc. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.

Asimismo, el documento D1 enseña la manera de cristalizar el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en acetato de etilo y, si bien se puede asumir que este procedimiento se realiza para lograr la purificación, también se puede concluir que se ha obtenido un polimorfo del fármaco. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría obligado a encontrar más polimorfos del compuesto con la expectativa de adaptarlos a diferentes formas farmacéuticas.

Así que las reivindicaciones 24 a 27 no mencionan alguna característica que le aporte un efecto sorprendente al compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004/108701	1 a 27	Nivel Inventivo
D2	WO2005/118568	1 a 27	Nivel Inventivo

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

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


JESÚS FERNEL GARCÍA G.
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 18 JUN. 2012

Elaborado por: Lina Patricia Forero T. 
Revisado por: Ana Delia Pinzón 