

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78873

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-058653

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 ante esta Superintendencia el 5 de junio de 2009 con el N° 09-058653-00000-0000, por la sociedad F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2007/063721 del 11 de diciembre de 2007.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 621 del 20 de octubre de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 12503 y notificado por fijación en lista el 18 de julio de 2012 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 visibles a folios 147 a 153 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-058653-00006-0000 del 03 de octubre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 7 (Fls. 158 y 159) que reemplazan las originalmente presentadas, 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 las reivindicaciones 1 a 7 contenidas en los folios 158 y 159, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78873

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-058653

El objeto de la invención consiste en la necesidad de sales 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 solucionar este problema, la presente solicitud proporciona sales monosulfato y hemisulfato del compuesto de fórmula I.

6.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de diciembre de 2006, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

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

El documento D1 (Fls. 135 a 140) enseña compuestos derivados de imidazol que son antagonistas del receptor glutamato.

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

6.3. 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"*.

En el presente caso, la sal reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: "Una sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina" (Fl. 158).

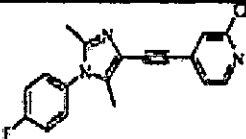
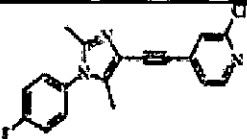
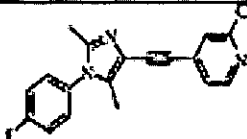
La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78873

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-058653

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

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, el cual divulga 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).

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

El efecto que le confiere esta diferencia consiste en que se obtienen sales con solubilidad y humectabilidad mejorada en relación con el compuesto base.

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 mejorar su solubilidad y humectabilidad para la administración oral del mismo?

Ahora bien, la formación de sales derivadas del ácido sulfúrico del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina para mejorar su perfil farmacocinético, ya está divulgada en el documento D2 (pág. 4, línea 23, Fl. 142; pág. 18, línea 15, Fl. 143) que se refiere a sales farmacéuticas del compuesto en cuestión entre las cuales están las de sulfato.

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer sales de monosulfato y hemifulfato 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 monosulfato son de conocimiento general y es una práctica rutinaria en investigación la obtención de una u otra forma dependiendo de los requerimientos del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78873

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-058653

investigador, por lo cual carece de nivel inventivo dicha forma de sal del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina. De igual modo, es de conocimiento general que se usan sales para modificar las propiedades físicas o químicas de un fármaco y que si se selecciona la sal adecuada, se facilitan las etapas de desarrollo posteriores. Entre las propiedades físicas que se pueden afectar por la formación de una sal están: la solubilidad, velocidad de disolución y el coeficiente de reparto¹.

En consecuencia, es obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2, con el fin de mejorar la solubilidad del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en composiciones farmacéuticas orales descritas en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la reivindicación 1 no tiene nivel inventivo.

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 Office²) posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

- 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.

¹ S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse. "Pharmaceutical Salts". Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 66, N° 1, enero 1977.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78873

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-058653

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 recristalización 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78873

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-058653

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 dosificación³.

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)⁴.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las formas cristalinas reivindicadas de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina 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 7 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual la tabla presentada con resultados comparativos entre la solubilidad y humectabilidad del compuesto como base libre frente a su sal mono-sulfato, en donde, según la solicitante, la solubilidad de la sal es 10.000 veces más soluble en agua que la correspondiente base libre revelada en D1 y D2 y que presenta una solubilidad mejorada en pH muy ácido como el presente en el fluido gástrico, o ligeramente ácido como el del intestino, siendo dicha solubilidad por lo menos 25 veces más soluble que la mencionada base libre, es preciso señalar que si bien estos resultados muestran una mejor solubilidad de la sal mono-sulfato en relación con la base libre del compuesto en cuestión, de todas maneras es de esperarse que un compuesto que tiene muy baja solubilidad en agua y que se quiera mejorar su solubilidad para facilitar su formulación y administración oral o vía intravenosa se busque una forma de sal que tenga la suficiente solubilidad y estabilidad para lograr su formulación y ello se consigue mediante ensayos previos denominados estudios de preformulación; por otra parte, es conocido por una persona del oficio normalmente versada en la materia la formación de sales de mono-sulfato para derivados de amina con el fin de facilitar la incorporación del fármaco en una forma de administración oral⁵.

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,

3 A. R. GENNARO "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. pp. 226-2234.

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

5 US 4128555. 5 de diciembre de 1978.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78873

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-058653

RESUELVE:

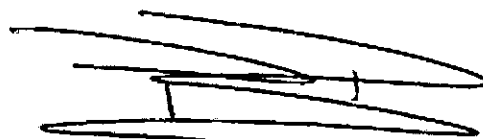
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad F.Hoffmann-La Roche AG, entregándole copia de la misma y advirtiéndole 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 20 Dic 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora

ALICIA LLORED A RICAURTE

notificacionespatentes@lloredacamacho.com, jllcco@lloredacamacho.com

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría ✓

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓