

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43948

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-058653

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. 78873 del 20 de diciembre de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación denominada: "POLIMORFOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5", con fundamento en el artículo 16 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 13 de febrero de 2013 con el No. 09-058653-00009-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

El recurrente manifiesta respecto a los documentos D1 y D2 que: *"A pesar del hecho que D1 y D2 revelan la base libre de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, dichos documentos no sugieren de ninguna manera la sal de monosulfato ni su forma cristalina A (...) resulta evidente que la persona versada en la materia no encontraría dentro de las enseñanzas de D1 y D2 ninguna motivación que lo llevara a escoger entre todas las posibles sales consideradas en estos documentos una sal de monosulfato, buscando una molécula con propiedades mejoradas para la formulación del principio activo en una forma farmacéutica de administración oral(...) el hecho que es posible cristalizar el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en su forma de base libre no implica ni que esta pueda tener otras formas cristalinas termodinámicamente estables, y mucho menos que su sal monosulfato sea cristalina..."* –subraya original del texto-.

Respecto a la predicción del efecto que tendrá una sal, señala que *"...nada dentro de las enseñanzas del arte previo permite tener certeza absoluta de cuál sal será la más adecuada para dicha formulación(...) es un hecho conocido dentro del campo técnico de la invención, que si bien las sales poseen propiedades distintas a los compuestos originales y muchas de estas propiedades son más adecuadas para cierto tipo de formulaciones del principio activo, no es posible de ninguna manera prever cuál sal de un compuesto particular tendrá las propiedades requeridas para la aplicación específica deseada..."*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43948

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-058653

A continuación, se refiere a la escogencia de las condiciones particulares para obtener un polimorfo diciendo que *"...sólo las condiciones correctas podrán producir la forma cristalina deseada"* (trae a colación las enseñanzas de Mino R. Caira, Crystalline Polymorphism of Organic Compounds y señala) (...) *resulta innegable que obtener, identificar y caracterizar el polimorfo A de la sal de monosulfato de la invención no puede ser de ninguna manera considerado como evidente frente a las enseñanzas de D1 y D2."*

En cuanto al efecto técnico de la invención, indica que: *"De forma sorprendente la sal monosulfato y la forma cristalina A de dicha sal que son objeto de la presente invención poseen propiedades ventajosas que no serían predecibles a partir del estado del arte(...) la forma cristalina A del mono-sulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de la solicitud denegada no solo es 10000 veces más soluble en agua que la correspondiente base libre revelada en D1 y D2, sino que también posee una solubilidad mejorada en un pH muy ácido como el que presente el fluido gástrico, o ligeramente ácido como el del intestino, siendo por lo menos 25 veces más soluble en estas condiciones que la mencionada base libre (...) los resultados son una prueba de la mejor absorción que tiene la forma A de la sal de mono-sulfato(...) dado su mayor solubilidad en el medio simulado del tracto gastrointestinal, lo cual conlleva a una mejor biodisponibilidad(...) dicha sal mono-sulfato de la presente invención posee una mayor humectabilidad que la mencionada base libre de D1 y D2, lo que implica ventajas al momento del procesamiento del compuesto en una forma de dosificación farmacéutica."*

Finalmente, el solicitante concluye diciendo que *"...la solicitud denegada no podría ser obtenida de manera evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2..."*

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

Frente al argumento relacionado con la motivación para escoger la sal monosulfato del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, divulgado en D1 y D2, vale la pena señalar que este último indica que dicho compuesto puede formar sales con el ácido sulfúrico (Pág. 4, línea 23, Pág. 18, línea 15), de tal manera que la persona del oficio normalmente versada en la materia no requiere emplear actividad inventiva para llegar a la conclusión de que una sal sulfato del compuesto en comento mantiene la actividad biológica del mismo. Ahora bien, en cuanto a la posibilidad de llegar a mejores propiedades del compuesto con la formación de la sal, es bien conocido por la persona del oficio normalmente versada en la materia que el mejoramiento de la 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). Adicionalmente, la selección y la preparación de una sal adecuada dan la oportunidad

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43948

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-058653

de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos que permiten el desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad, estabilidad, entre otros (Pág. 163). Asimismo, la elección de una sal en particular está determinada por la acidez o basicidad del grupo ionizable, la seguridad del grupo potencial para la formación de la sal (contra-ion), indicaciones del medicamento, ruta de administración y la dosis, entre otros (Pág. 167)¹. Además, la formación de sales con ácido sulfúrico ya se encuentra divulgada en el documento D2, tal como se explicó anteriormente.

Por otra parte, en cuanto a la determinación de la posibilidad de conformación de polimorfos por parte de un compuesto, es importante destacar que dicha práctica es rutinaria para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien conoce que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación, dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos, con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación², y una vez establecido que la sal monosulfato del compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas.

En cuanto a las condiciones "correctas" para llegar a la forma cristalina reivindicada, vale la pena recordar que el documento D1 enseña la manera de obtener formas cristalinas de la base libre mediante recristalización en un solvente o mezclas de solventes (Pág. 28) y, que aunque la sal es un compuesto diferente a la base libre, la persona del oficio normalmente versada en la materia una vez encuentre que la sal monosulfato puede conformarse como polimorfo, encontrará obvio obtenerlo por técnicas ampliamente conocidas por él, como por ejemplo la recristalización, mas aún cuando el estado de la técnica cercano a la invención enseña que la base libre de la sal formada podría dar lugar a formas cristalinas obtenidas mediante dicha técnica.

Finalmente, en cuanto a los efectos sorprendentes que el recurrente afirma en cuanto a la solubilidad y humectabilidad de la sal monosulfato y su forma cristalina, es preciso señalar que si bien dichos resultados (solubilidad de la sal 10.000 veces superior a la base libre, y 25 veces más soluble en pH ácido que la base) muestran mejor solubilidad

1 Handbook of pharmaceutical salts. Properties, selection and use; Wiley-VCH; 2002; Chapter 7 "A procedure for salt selection and optimization"; Págs. 162-167; Págs 19 y 28.

2 A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (Págs. 1912 - 1919).
Página 3 de 4

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43948

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-058653

de la sal en relación con la base libre, es de esperarse que un compuesto que tiene muy baja solubilidad en agua mejore dicha propiedad de manera sustancial mediante la formación de sales, objeto principal de esta práctica, tal como se mencionó anteriormente.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 78873 del 20 de diciembre de 2012, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 30 Jul 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora

ALICIA LLOREDA RICAURTE

notificacionespatentes@lloredacamacho.co

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas ✓

Revisó: Laura Victoria Camacho Castellanos ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓