

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-106547

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 29 de septiembre de 2009, con el N° 09-106547-00000-0000, por la sociedad NOVARTIS AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE CINASA RAF", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2008/055227 del 28 de febrero de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 623 del 20 de diciembre de 2010, habiéndose presentado oposición por parte de la sociedad Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A., oposición que una vez fue estudiada por el Despacho, no desvirtuó la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15121 y notificado por fijación en lista el 28 de agosto 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 422 a 428 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° 09-106547-00008-0000 del 04 de enero de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 9 (Fls. 441 y 442) 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 de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante y teniendo en cuenta el objeto reivindicado, se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera "FORMA A CRISTALINA HIDRATADA DE 1-METIL-5-(2-(5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)-PIRIDIN-4-ILOXI)-N-(4-(TRIFLUORO-METIL)-FENIL)-1H-BENZO-[D]-IMIDAZOL-2-AMINA, ACTIVA COMO INHIBIDOR DE QUINASA RAF".

SEXTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-106547

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."*

SÉPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 9 contenidas en los folios 441 y 442, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Oposición presentada.

La sociedad opositora afirma que esta solicitud incumple los requisitos de patentabilidad porque "las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a formas sólidas del inhibidor cinasa RAF, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo". Respecto a las composiciones donde se involucran principios activos como irinotecan, gemcitabina, carboplatino, cisplatino, imatinib, afirma el oponente que estas moléculas cuentan con beneficio patentario en diferentes países de acuerdo a lo divulgado en "The Merck Index". Finaliza diciendo que el solicitante "pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos 26, 27 y 28, métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano [...], que no se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial".

Frente a tales argumentos, la solicitante modifica el capítulo reivindicatorio de tal manera que no se observan reivindicaciones relacionadas con métodos de tratamiento. Así mismo, se observa que el documento citado por la sociedad opositora aunque revela la existencia de los compuestos irinotecan, gemcitabina, carboplatino, cisplatino e imatinib, no divulga el compuesto objeto de la presente invención.

De acuerdo con lo expuesto, frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado, los argumentos presentados por la sociedad opositora no prosperan como elementos que permitan desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza.

7.2. Objeto de la invención

El objeto de la invención se refiere a formas sólidas de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina con mejor biodisponibilidad y/o estabilidad.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-106547

7.3 Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir, el 02 de marzo de 2007.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2007/049622	Substituted benzimidazoles and methods of preparation	01/Marzo/2007
D2	Libro	Farmacia Remington	1995

D1¹(Pág. 20, Ej. 1; Pág. 40, Ej. 68; Pág. 44, Ej. 78 y 79) una forma sólida de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

D2² (Fls. 416 a 421) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

7.4. 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 forma sólida reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una forma sólida (Forma A) de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina que tiene un patrón de difracción de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ , a $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$, y a $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo de este pico a aproximadamente 9.0° " (Fl. 441).*

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007049622A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20070301&DB=&locale=en_EP

² A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (Fls. 416 - 421).
Página 3 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-106547

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:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Forma sólida (Forma A) de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina	Forma sólida de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (Pág. 40, Ej. 68, Párr. [0528] – [0536])	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Patrón de DRXP que comprende picos, en términos de 2θ, a 9.0° ± 0.2°, 17.0° ± 0.2°, 18.4° ± 0.2°, y a 25.3° ± 0.2°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo de este pico a aproximadamente 9.0°.	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) es un método convencional

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³) posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una forma sólida de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-

3 http://www.pcb.ub.edu/centredepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-106547

imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (Pág. 40, Ej. 68, Párr. [0528] – [0536]).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del 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 revela de manera específica la forma cristalina denominada Forma A, caracterizada por sus difractogramas 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:

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas cristalinas de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina más estables y/o biodisponibles.

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

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener diferentes formas sólidas del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina con mejores propiedades como estabilidad y/o biodisponibilidad.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

Aunque el solicitante afirma que las formas sólidas de la invención buscan una mejor estabilidad y/o biodisponibilidad del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (fl 169), en ninguna parte de la descripción se encuentra soporte para tal afirmación. No se encuentran datos de biodisponibilidad y/o estabilidad que demuestren un efecto técnico superior o ventajas de las formas sólidas de la invención respecto de las formas sólidas de D1.

Por lo anterior no hay evidencia que permita comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud. Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con la estabilidad y/o biodisponibilidad de las nuevas formas sólidas del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-106547

amina reclamadas en la actual solicitud, con respecto a la forma cristalina del mismo compuesto divulgado en D1.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga 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 tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 417, Pág. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina 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 (Fl. 418, Pág. 1915 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga una forma de cristal de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (ver folios 418 a 421). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma de cristal denominada "Forma A" reclamada en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que las pruebas permitieron

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-106547

determinar que no hay ventajas reales de la Forma A de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida con anterioridad, que permitan afirmar un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad y/o la biodisponibilidad.

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 el polimorfismo revelados en D2, a la forma de sólida de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina divulgada en D1, con el fin de determinar la existencia de la forma sólida "Forma A" de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina tal como la reivindicada, y adicionalmente utilizaría las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio⁴, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura , velocidad de enfriamiento , agitación, presión , evaporación etc., con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 - 9 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventiva.

Es oportuno aclarar que, respecto a lo afirmado por el solicitante, si bien es cierto que la obtención del polimorfo de la invención se hizo a partir de solventes diferentes a los reportados en el documento D1, también es cierto que la obtención de polimorfos se hace mediante técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, de tal manera que resulta obvio para la persona del oficio versada en la materia emplear diferentes solventes con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual D1 no enseña o sugiere que una forma de hidrato pueda obtenerse del compuesto 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, es

⁴ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Pág 1103 - 1143.
Página 7 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-106547

oportuno aclarar que en la descripción no hay soporte que permita afirmar la obtención de hidratos del compuesto en comentario o de sus formas cristalinas, lo anterior porque los hidratos son pseudopolimorfos, los cuales se caracterizan mediante el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP), las espectroscopías Raman e IR, la espectroscopía RMN-C¹³, o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC, caracterización que no se encuentra en la solicitud.

En cuanto a los efectos sorprendentes e inesperados de la Forma A argumentados por el solicitante, los cuales se refieren, entre otras, a su preparación de manera reproducible bajo condiciones versátiles, es importante precisar que, tal como lo enseña el documento D2, una vez que el preformulador establece que la molécula presenta formas cristalinas diferentes (polimorfismo) existen procedimientos con los cuales el preformulador puede prepararlas en mayores cantidades y en donde se definen las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas (Fl. 417, Pág. 1913, columna de la derecha). Este Despacho reconoce que el establecimiento de dichas condiciones puede ser dispendioso y extenso por lo que requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica; sin embargo la especificación y control de factores como el solvente y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento, entre otras, resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química⁵.

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,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por la sociedad Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMA A CRISTALINA HIDRATADA DE 1-METIL-5-(2-(5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)-PIRIDIN-4-ILOXI)-N-(4-(TRIFLUORO-METIL)-FENIL)-1H-BENZO-[D]-IMIDAZOL-2-AMINA, ACTIVA COMO INHIBIDOR DE QUINASA RAF".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad

⁵ Ibídem.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9157

Por la cual se deniega una patente de invención

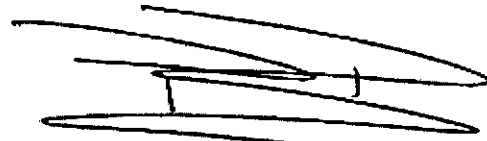
Rad. PCT/09-106547

Novartis AG y a la sociedad opositora Laboratorio, Franco Colombiano, Lafrancol S.A. entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ellas 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 cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 08 Mar 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE
office@olartemoure.com

Doctor
TITO NOÉ PARRA MURILLO
tparra@lafrancol.com; msalazar@lafrancol.com

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓