

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

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 en esta Superintendencia el 8 de julio de 2014, con el N° 14-146898-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Novartis A.G., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "NUEVAS FORMAS Y SALES DE UN DIHIDROPIRROLO [1,2-c] IMIDAZOLILO, INHIBIDOR DE LA ALDOSTERONA SINTASA O AROMATASA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2013/021521 del 15 de enero de 2013.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 700 el 21 de julio de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 5767, notificado por fijación en lista el 2 de junio de 2015, se requirió a (las) solicitantes 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, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 14-146898-00005-0000 el 27 de agosto de 2015, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 12 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), 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 la(s) reivindicación(es) 1 a 12, no cumple(n) 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:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar sales del compuesto 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro - benzonitrilo.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de enero de 2012, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 17 de enero de 2012, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011088188	"Use of an adrenal hormone-modifying agent"	21/julio/2011
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare,NY, 2009	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009
D3	Journal of Pharmaceutical Sciences 66, número 1, pp. 2 a 19.	Pharmaceutical salts	01/1977

D1¹ divulga la sal fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo la cual es útil para el tratamiento de la enfermedad de Cushing (Pág. 9, línea 30; pág. 10, línea 20).

D2 enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Págs. 318 a 430).

¹<https://www.google.com.co/patents/WO2011088188A1?>

[cl=en&dq=WO2011088188&hl=es&sa=X&ei=sUJiVbS-PMmhgwTiy4HQA&ved=0CBoQ6AEwAA](https://www.google.com.co/patents/WO2011088188A1?hl=es&sa=X&ei=sUJiVbS-PMmhgwTiy4HQA&ved=0CBoQ6AEwAA)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

El documento D3² enseña los efectos químicos, biológicos, físicos y económicos que pueden obtenerse al convertir un compuesto farmacéutico en una sal (Págs. 1 a 17).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

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 reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 a 10 está(n) referida(s) a: *“Una sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo en la Forma Cristalina A....” (Ver radicado N° 14-146898-00005-0000)*

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1 a 10, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
La forma cristalina A de la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo caracterizada por:	Una sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo (Pág. 9, línea 30 a Pág. 10, línea 20)	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)
Un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRDP) que muestra al menos uno o todos los siguientes picos, dados en valores del ángulo de refracción 2-theta (θ), en donde cada pico puede variar por ± 0.5 grados: 12.9, 16.3 y 20.4 grados... Reiv. 4:	No lo divulga	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)

2 [] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600660104/abstract>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

TG/DTA entre 209 y 212°C		
Reiv. 12 Una composición farmacéutica que comprende una sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en Forma Cristalina A según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.	Una composición farmacéutica que comprenden el agente fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 10, Pág. 6, líneas 3 a 11)	

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 adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que enseña el compuesto sal de dihidrógeno fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo (Pág. 9, líneas 30 a pág. 10, línea 20; pág. 10, línea 31 a pág. 11, línea 9; Reiv. 3 y 4), donde este agente es útil para tratar la enfermedad de Cushing. El documento indica la formación de composiciones farmacéuticas que comprenden dicho agente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 10, Pág. 6, líneas 3 a 11).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La solicitud se diferencia de D1 en que la anterioridad no establece que la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo pueda encontrarse en forma cristalina no se especifican los parámetros del espectro de difracción de rayos X ni de TG/DTA.

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

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina de la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo consiste en una

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

menor higroscopicidad con respecto a la sal clorhidrato, sin embargo la sal nitrato es aún menos higroscópica.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en ¿cómo desarrollar polimorfos de la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo conforme a las enseñanzas de D1?

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

De acuerdo con la información suministrada en la solicitud, la solubilidad de la forma cristalina de la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo tiene una menor higroscopicidad con respecto a la sal clorhidrato del mismo agente. Sin embargo, estos resultados no evidencian una ventaja o superioridad de la forma cristalina reivindicada, toda vez que no existen estudios comparativos frente al compuesto previamente divulgado en el estado de la técnica que da a conocer de la sal de dihidrogeno fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo. Del mismo modo, los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad física como lo es la higroscopicidad y no corresponden a una ventaja real a la sal que ya era conocida.

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

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, 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). 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 extremadamente interesantes para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

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 del desarrollo farmacotécnicos.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones más comunes entre los que se encuentre e ión fosfato (Pág. 79 y 80). Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, 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 por la FDA es ampliamente conocido, al igual que la predominancia de la formación de sales sódicas⁴.

En consecuencia, la formación de 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), el cual divulga el catión sodio 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 tóxica 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 fundamenta de un solvatomorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

Por lo anterior, una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, divulga la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar otras posibles formas cristalinas de la molécula en cuestión, que además pueden ser caracterizados por métodos cristalográficos, de

⁴ Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

espectroscopia vibracional (Pág. 318). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de un nuevo derivado cristalino envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y que la capacidad de formar sales y polimorfos es una propiedad intrínseca de dicho compuesto; es decir, la identificación del cristal de la sal fosfato de esta 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 no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de los sólidos la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado a una mejora en sus propiedades o actividad, más aun teniendo en cuenta que es conocido que los las formas salinas la mayor parte de las veces son más solubles en medio acuoso que su correspondiente forma anhidra según lo indica D2 (Pág. 79).

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino de la sal sódica del compuesto de fórmula (1), que aunque es nuevo por no encontrarse divulgada el espectro de difracción de rayos X y el TG/DTA reivindicado, 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.

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 polimorfismo y formación de sales revelados en D2, a la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo dada a conocer en D1, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina adicional para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión la sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo cristalina de la reivindicación 1 junto con sus dependientes 2 a 10 y las composiciones que las contienen de la reivindicación 12 carecen de nivel inventivo.

En el presente caso, el procedimiento reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 11 está(n) referida(s) a: “*Un procedimiento para fabricar una sal fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo...*” (Ver radicado N° 14-146898-00005-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 11, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D3 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

Características esenciales	D1	D3
Reiv. 11: Un procedimiento para preparar la sal de fosfato en forma cristalina de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, el procedimiento el cual comprende: comprendiendo dicho procedimiento los siguientes pasos: (a) proporcionar una solución de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo, ya sea en un disolvente polar prótico o aprótico; (b) adición de ácido fosfórico; (c) aislar la forma cristalina formada de una sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo.	Divulga el compuesto sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo (Pág. 9, línea 30 a Pág. 10, línea 20) Las sales farmacéuticamente aceptables se elaboran mediante la adición de ácidos orgánicos como el ácido fosfórico.	Procesos para la obtención de sales y sus formas cristalinas de un compuesto sólido. (Pág. 002). La formación de sales es una reacción ácido-base que implica una transferencia de protones o una reacción de neutralización y es por lo tanto controlada por factores que influyen en tales reacciones. (Pág. 003, col. izquierda).

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 11, porque D1 enseña el compuesto de sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo (Pág. 9, líneas 30 a pág. 10, línea 20; pág. 10, línea 31 a pág. 11, línea 9; Reiv. 3 y 4), la anterioridad indica que es posible formar sales de adición ácido-base, donde dichas sales retienen la efectividad biológica para el tratamiento de la enfermedad de Cushing, entre las sales preferidas se encuentra la sal fosfato y la anterioridad divulga el proceso para obtener dicha sal que consiste esencialmente en la adición del ácido inorgánico preferido que en este caso es ácido fosfórico al fármaco que se encuentra en un solvente orgánico (Pág. 5).

La diferencia entre la invención, definida en D1 consiste en que la anterioridad no divulga la obtención de una forma cristalina de la sal fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo.

El efecto que logran los procesos reivindicados consiste en la obtención de formas cristalinas alternativas de la sal fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo desarrollar procedimientos para obtener sólidos cristalinos de la sal fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo divulgada en D1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

Por su parte, el documento D3 enseña que la formación de sales consiste en una reacción ácido-base con transferencia de un protón, o puede ser una reacción de neutralización y en teoría todo compuesto que exhiba características ácidas o básicas puede formar una sal (Pág. 003). La persona versada en la materia sabe que la forma salina modifica las propiedades físicas y farmacocinéticas de un activo, lo que es de gran utilidad para los formuladores (Pág.003, col. derecha). Por otra parte, la solicitud carece de información que permita establecer que las sales obtenidas mediante el proceso reclamado sean en alguna medida inesperadamente ventajosas con relación al fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo previamente divulgado en D1.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, frente a la necesidad de obtener sales cristalinas alternativas del compuesto 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo, utilizaría la técnica de formación de sales por reacción ácido base, como lo sugieren la anterioridad D3, en el compuesto previamente divulgado en D1 para proporcionar así un proceso como el reclamado. En consecuencia la reivindicación 11 carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos de la(s) solicitante(s)

Con respecto al nivel inventivo, la solicitante indica que aunque D1 mencione que los compuestos allí divulgados pueden comprender también "sales de los mismos" o "sales farmacéuticamente aceptables de los mismos", no hay ninguna guía o motivación para que la persona medianamente versada en la materia se fijara en el compuesto que es la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7 -dihidro-5Hpirrolo[1.2-c]imidazol-5-il)-3-tluoro-benzonitrilo y mucho menos se le ocurriera preparar una forma cristalina que resultara siendo la misma forma cristalina A aquí reclamada. En cuanto a D2 la solicitante afirma que este documento corresponde a una serie de divulgaciones generales respecto al área de sales y polimorfos de un agente activo, pero no realiza ninguna mención específica, ni hace sugerencia alguna respecto a (a) utilizar el compuesto dihidrogenofosfato de 4-(R)-(6,7 -dihidro-5Hpirrolo[1.2-c]imidazol-5-il)-3-tluoro-benzonitrilo o ningún otro compuesto de D1, (b) convertirlo en sal fosfato y no otro tipo de sal y (e) obtener un cristal con un patrón de difracción y reflexión de rayos X particular, y no otro patrón.

Al respecto, esta Superintendencia reitera que el estado de la técnica evaluado en forma conjunta sí provee información suficiente que motiva a la persona versada en la materia a desarrollar sales cristalinas alternativas a las divulgadas en el arte previo. Tal como se explicó en el examen de patentabilidad el compuesto dihidrogeno fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo se había divulgado previamente en D1 (Pág. 9, líneas 30 a pág. 10, línea 20; pág. 10, línea 31 a pág. 11, línea 9; Reiv. 3 y 4), es decir que ya eran conocidas las sales de fosfato de dicho compuesto. La anterioridad igualmente indica que este agente es útil para tratar la enfermedad de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

Cushing. El documento D1 enseña la formación de composiciones farmacéuticas que comprenden dicho agente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 10, Pág. 6, líneas 3 a 11). Lo anterior, motiva a la persona a desarrollar formas cristalinas alternativas que evidentemente tendrán propiedades fisicoquímicas diferentes con la finalidad de obtener formas sólidas adicionales de un agente para el cual ya es ampliamente reconocida su actividad farmacológica. Por su parte, el documento D2 provee herramientas para que la persona versada en la materia desarrolle polimorfos de un fármaco conocido, ya que este documento indica divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, 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). 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. En consecuencia, D2 enseña las técnicas para elaborar y caracterizar polimorfos y por lo tanto, la persona versada en la materia enfrentada a la necesidad de desarrollar sólidos con propiedades farmacotécnicas modificadas está en la capacidad de aplicar la tecnología conocida en D2 en el fármaco previamente divulgado en D1 para llegar así al objeto de la presente solicitud.

Agrega la solicitante que la forma cristalina A del compuesto puede ser caracterizado como la forma más estable entre los 8 diferentes fosfatos obtenidos. En general, las otras formas (B a H) fueron obtenidas en condiciones "fuertes", por ejemplo, mediante precipitación. En ese mismo orden de ideas, las otras formas cristalinas no permiten definir su pureza, es más, no se puede determinar si existen en forma "pura" (ver las Figuras 1-B a 1H) ya que sus picos característicos no permiten definir su pureza. Agrega la solicitante que la habilidad de una sustancia a cristalizar en más de una forma cristalina tiene efectos contundentes sobre su vida en anaquel, solubilidad, propiedades de formulación y propiedades de procesamiento de un fármaco. Indica la solicitante que en un estudio de toxicidad realizado con la forma cristalina reclamada (denominada "modificación" o "forma A") y obtenida mediante el procedimiento mencionado en el Ejemplo J, se encontró que la forma cristalina era sólo ligeramente higroscópica, ya que presentó una absorción de agua de menos de 0.8% a 25°C en condiciones de 95% de humedad relativa. Esta forma del fosfato de 4-(R)-(6, 7-dihidro-5J-I-pirrololo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo mostró una buena solubilidad en agua (> 60 mg/mL at 25°C, ver la Tabla 1.1 del Capítulo Descriptivo) y una baja solubilidad en disolventes orgánicos, excepto en metanol (14 mg/mL a 25°C). Por consiguiente, se puede esperar con una expectativa razonable que las oportunidades de formulación (así como la solubilidad en el intestino posterior al estómago ácido) sean mejoradas para esta forma cristalina.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

Con respecto a los anteriores argumentos, este Despacho reitera que no hay una manera de predecir la influencia de una especie particular de sal cristalina con respecto al comportamiento del compuesto padre. Por lo tanto, es de entenderse que la formación de una sal y de un polimorfo de la misma no obedece a un diseño racional por parte del formulador con la finalidad de resolver un problema particular de la industria, ya que no es posible desarrollar de manera lógica o previa una estructura cristalina con propiedades particulares para así resolver un problema particular o de imprimir una característica farmacotécnica al activo. Como es bien sabido, el desarrollo de sales y polimorfos hace parte de las tareas básicas del químico durante el diseño y desarrollo de productos farmacéuticos, y debido a múltiples condiciones farmacotécnicas el desarrollo de nuevos sólidos se ha convertido en una necesidad permanente de la industria farmacéutica. Sin embargo, como se ha indicado el proceso de desarrollo de cristales se fundamenta en la aplicación de técnicas de formación de sales y recristalización que son ampliamente conocidas en el arte previo (D3, Pág. 003), lo que permite una posterior caracterización fisicoquímica de los sólidos obtenidos mediante técnicas igualmente conocidas (D2, Pág. 318), para posteriormente con los resultados obtenidos identificar una eventual aplicación farmacotécnica al sólido identificado. En consecuencia, el trabajo del investigador se centra en establecer las condiciones en que se pueden producir cada sal y sus ventajas y desventajas.

Con respecto a los resultados presentados por la solicitante, se debe aclarar que la misma no allega el estudio de toxicidad al que hace referencia en la Pág. 11 de su respuesta, dichos resultados tampoco se encuentran divulgados en la descripción de la presente solicitud y la información proporcionada por la solicitante de igual forma no es comparativa y no permite evidenciar alguna diferencia con respecto a las sales divulgadas en el arte previo. Igualmente, es conocido que la forma base de un compuesto puede poseer una velocidad de disolución inadecuada resultando en una pobre absorción oral, por lo que según D3 la preparación de sales usando ácidos farmacéuticamente aceptables es una estrategia común para proporcionar biodisponibilidad (Pág. 006, Col. izquierda). En consecuencia, la presente solicitud corresponde al desarrollo de polimorfos del fosfato de 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il-3-fluoro- benzonitrilo que logran el mismo efecto farmacológico que la base previamente conocida ya que la solicitud no evidenció la solución verdadera de un problema técnico relacionado con el agente activo, mediante la dicha sal cristalina y los resultados de ensayo presentados por la solicitante corresponden simplemente a la caracterización del sólido mediante sus propiedades fisicoquímicas como lo son la temperatura de fusión, la higroscopicidad y la supuesta mayor estabilidad, dichas variaciones eran de esperarse con respecto a la forma base.

Indica la solicitante que aplicando el raciocinio del Honorable Consejo de Estado al presente caso, en primer lugar, la forma polimórfica de la presente invención, caracterizada por picos característicos del patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo y calorimetría diferencial, no se encontraba divulgada o siquiera enseñada en el arte

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

previo (D1), ni tampoco la posibilidad de producir sales cristalinas del compuesto 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo se encontraba siquiera sugerida en el arte previo. Es más, no existe sugerencia alguna en D1 sobre que dicha forma cristalina novedosa presentara impredeciblemente mejoras en la higroscopicidad, solubilidad y estabilidad. Por lo tanto la materia aquí reivindicada es novedosa y reviste nivel inventivo.

Agrega la solicitante que de hecho, la persona medianamente versada en la materia: con base en D1 y D2 o D3, se habría visto obligada a sintetizar todos los posibles polimorfos (en forma de bases libres, sales, hidratos, solvatos, sales hidratadas, sales solvatadas, etc.) de todos los compuestos de D1 (como los mencionados en las Tablas 1 y 2 de D1), sin ninguna expectativa de los sólidos a obtener ni la estabilidad de los mismos. Es decir, esta persona se habría visto obligada a realizar experimentación adicional y corroboraciones para lograr obtener el cristal de la presente invención.

En cuanto tiene que ver con los anteriores argumentos, se debe aclarar que este Despacho siempre ha reconocido que el desarrollo de polimorfos y la tecnología relacionada con esta materia es un problema y una necesidad en la industria; también es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades deseables. Sin embargo, en este caso la sal y los polimorfos reivindicados son el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador (en este caso preformulador), es determinar las propiedades fisicoquímicas de la sal fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo, y si esta puede existir en otras formas cristalinas aplicando las metodologías de desarrollos de sales y cristales divulgadas en D2 y D3, en donde el trabajo del preformulador consiste en establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas; teniendo en cuenta que la forma sólida preferida es generalmente la más estable termodinámicamente. Sin embargo, la forma cristalina estable del compuesto puede poseer una velocidad de disolución inadecuada resultando en una pobre absorción oral, por lo que la preparación de sales usando ácidos farmacéuticamente aceptables es una estrategia común para proporcionar biodisponibilidad (D2, Pág. 276). En consecuencia, la presente solicitud corresponde a una sal fosfato cristalina del compuesto 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)-3- fluoro – benzonitrilo que logra el mismo efecto técnico que la base previamente conocida ya que la solicitud no evidenció la solución de un problema técnico mediante la sal fosfato o alguno de sus cristales.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “FORMA CRISTALINA A DEL FOSFATO DE 6,7- DIHIDRO- 5H- PIRROLO [1,2- c] IMIDAZOL- 5- IL- 3- FLUORO- BENZONITRILLO, INHIBIDOR DE LA ALDOSTERONA SINTASA O AROMATASA”.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84581

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-146898

Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMA CRISTALINA A DEL FOSFATO DE 6,7- DIHIDRO- 5H- PIRROLO [1,2- c] IMIDAZOL- 5- IL- 3- FLUORO- BENZONITRILO, INHIBIDOR DE LA ALDOSTERONA SINTASA O AROMATASA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Novartis AG., advirtiéndole(s) 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 28 Oct 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez