

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7095

Ref. Expediente N° 14193549 000008

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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. 90299 del 23 de Noviembre de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “POLIMORFOS DE N-(2-METOXIBENZOIL-4-[(METILAMINOCARBONIL)AMINO]BENCENOSULFONAMIDA”, con fundamento en el artículo 18 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 18 de enero de 2016, con el No. 14-193549-00008-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad SYNGENTA LIMITED, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente manifiesta en cuanto al nivel inventivo de la solicitud que *“En la presente invención, el solicitante demostró que la forma cristaliza (sic) 2 (como se define en las reivindicaciones) es más estable que la forma cristalina 1 del compuesto N-(2-metoxibenzoil)-4-[metoxiaminocarbonil]amino] bencenosulfonamida. En particular, el ejemplo 3 de la presente solicitud de patente muestra que después de dos días a 50°C y 60°C, no había rastros de la forma cristalina 1, mientras la forma 2 aún estaba presente (Figura 1 de la presente invención). Adicionalmente se divulga que la suspensión adicional durante 8 días mostró una conversión completa a la forma 2 a ambas temperaturas, como bien se representa en la figura 3 de la solicitud. Como tal, la presente invención cumple el criterio de ese Despacho según el cual un polimorfo que tiene un efecto superior al de otros cristales se considerará inventivo. Aclaro al señor Examinador que la forma cristalina 1, que se compara con la forma cristalina 2 de la presente invención en el ejemplo 3, corresponde a la forma cristalina que se enseña en D1, como se puede verificar con base a los puntos de fusión equivalentes, y el hecho de que la forma 1 fuese preparada de conformidad con el método de D1 (...) Por lo tanto, el Ejemplo 3 de la presente invención compara la forma cristalina de D1 (Forma 1) con la Forma cristalina de la presente invención (Forma 2), demostrando que esta última es más estable que la Forma 1 dado que toda la Forma 1 se convirtió en la Forma 2 en este ejemplo. La anterior declaración, no solo sustenta el hecho de que la forma cristalina reivindicada presenta un efecto superior al de otro cristal, por lo que cumple el requisito establecido por ese Despacho para ser considerada inventiva; sino también responde al cuestionamiento del señor Examinador sobre la supuesta falta de una prueba o ensayo*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7095

Ref. Expediente N° 14193549 000008

que permita determinar la ventaja real del sólido reclamado (...) En segundo lugar, contrario a lo afirmado por el Examinador en cuanto a los resultados proporcionados sobre la estabilidad de las formas 1,2 y 3 no son inesperados o sorprendentes y no le confieren nivel inventivo ese Despacho considera que un polimorfo es inventivo si se presenta un efecto superior al de otros cristales, como mencioné antes en este memorial, Por lo tanto, los resultados mostrados en el Ejemplo 3 de la presente invención si demuestran actividad inventiva (...)

La recurrente argumenta frente a la formación de cristales que “(...) la obtención de un cristal como el de la presente invención no era predecible, más allá del hecho de que se empleen técnicas conocidas para su preparación (D2) y que (D1) mencione entre muchos el compuesto N-(2-metoxibenzoil)-4-[metoxiaminocarbonil]amino] bencenosulfonamida, pues las condiciones establecidas por el solicitante permitieron llevar a una forma cristalina más estable; siendo este efecto reconocido por este Despacho como un requisito para que una nueva forma cristalina se considere inventiva (...) Es necesario hacer investigación usando métodos de cristalización, en donde se cambian variables como disolventes, temperaturas, presiones, etc. en busca de una o más posibles formas cristalinas diferentes (polimorfos) y sin saber con certeza si los mismos pueden ser obtenidos, es precisamente lo que torna inesperada la presente invención (...) en la evaluación del requisito de nivel inventivo, se deberá considerar si el resultado de aplicar dichos conocimientos en la forma que se realiza en la invención sería anticipado o predecible por el técnico medio; la respuesta en el presente caso es que, al momento de la prioridad de la presente invención, la existiera una forma cristalina 2 del compuesto N-(2-metoxibenzoil)-4-[metoxiaminocarbonil]amino] bencenosulfonamida, ni su superioridad en cuanto a la estabilidad, no se podría anticipar o predecir con certeza”.

Frente a la combinación de documentos D1 y D2 la recurrente indica que “(...) Si bien el documento D2 revela que existen técnicas de cristalización que podrían ser utilizadas en general, dadas las características impredecibles en la actualidad en la obtención de polimorfos, una persona versada en la materia que intentara obtener un polimorfo con propiedades mejoradas del compuesto revelado en D1 no tendría una expectativa cierta de que sería posible obtener otros polimorfos y que características particulares tendrían, de ser obtenidos. Es decir, a priori una persona versada en la materia no podría asegurar que mediante las técnicas descritas en la presente solicitud para la obtención de forma 2 del compuesto N-(2-metoxibenzoil)-4-[metoxiaminocarbonil]amino] bencenosulfonamida se obtendría tal polimorfo, y que éste fuese más estable que el conocido a partir de D1 (...) es imposible determinar si efectivamente la molécula va a cristalizar en diferentes formas (polimorfos) y menos determinar la estructura exacta de todos los polimorfos o amorfos que eventualmente pueda generar. En conclusión, si bien las propiedades mejoradas de una forma polimórfica son intrínsecas de cada red cristalina que lo constituye, estas no son obvias por cuanto el propio polimorfo no puede ser predicho confiablemente por ningún método (...)”.

Por lo que finalmente la recurrente concluye: “(...) dado que la presente invención presenta estabilidad superior frente al cristal del compuesto N-(2-metoxibenzoil)-4-[metoxiaminocarbonil]amino] bencenosulfonamida enseñado en D1, y que D2 no enseña ni sugiere condiciones particulares que lleven a la obtención de formas cristalinas más

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

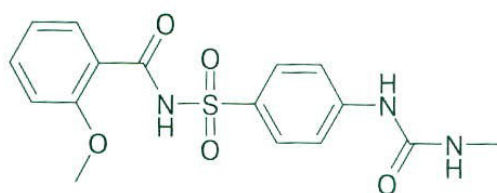
Resolución N° 7095

Ref. Expediente N° 14193549 000008

estables del compuesto mencionado, la presente invención cumple con el requisito de altura inventiva exigido por la Decisión 486”.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud y teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente basados en los resultados demostrados en el ejemplo 3, figuras 1 y 3, los cuales indican que la forma cristalina (2) del compuesto de



(I)

fórmula (I), resulta ser más estable que la forma cristalina (1) divulgada en el documento D1, esta Oficina reitera que estos resultados no pueden ser considerados sorprendentes para la persona normalmente versada en la materia, porque tal como se ha manifestado a lo largo del trámite administrativo, los resultados de estabilidad corresponden a la determinación de una propiedad física intrínseca de la forma polimórfica (2) del compuesto de fórmula (I). En vista de lo anterior y teniendo en cuenta que D2 enseña que 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 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 de la rutina del desarrollo y de preformulación de un agente cuya actividad es conocida y de interés comercial. D2 establece que las características químicas, biológicas, físicas de un compuesto pueden ser manipuladas y optimizadas mediante el desarrollo de diferentes formas cristalinas de las cuales también se conoce su impacto sobre la estabilidad, procesamiento y formulación, entre otras. La persona del oficio medianamente versada en la materia, como práctica habitual procedería a identificar las diferentes formas polimórficas (por técnicas como la difracción de rayos X, DSC, pág. 318 de D2) y, a su vez, determinaría sus condiciones de obtención mediante técnicas convencionales. Por lo tanto, al comparar tales enseñanzas con lo revelado en la presente solicitud (la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I)), la cual según la descripción de la solicitud, es más estable que la forma (1) divulgada en el documento D1, esta forma cristalina 2 del compuesto de fórmula I muestra el mismo efecto técnico revelado en D2, es decir un cambio de estabilidad, algo que es de esperarse al obtenerse diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto.

Ahora, si bien es cierto que el polimorfo reclamado (forma cristalina 2) en la presente invención pudiera presentar una mayor estabilidad con respecto a la forma sólida

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7095

Ref. Expediente N° 14193549 000008

conocida previamente en D1 (forma cristalina 1), este solo hecho no lo hace inventivo ya que la recurrente no tiene en cuenta que el documento D2 claramente indica que los diferentes polimorfos obtenidos mediante técnicas convencionales para una misma sustancia activa, presentan diferentes propiedades fisicoquímicas, entre ellas diferente estabilidad. Por lo tanto, la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D2 es la que permite concluir que el obtener un nuevo polimorfo del compuesto de fórmula (I) podría resultar en una mayor estabilidad con respecto a otras formas sólidas obtenidas para el mismo compuesto, tal como establece el documento D2.

La recurrente también señala que la obtención de un cristal como el de la presente invención no era predecible, más allá del hecho de que se empleen técnicas conocidas para su preparación (D2) y que (D1) mencione entre muchos el compuesto N-(2-metoxibenzoil)-4-[metoxiaminocarbonil]amino] bencenosulfonamida, pues las condiciones establecidas por el solicitante permitieron llevar a una forma cristalina más estable. Frente a este argumento es preciso aclarar que aunque la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I) no fuese posible de predecir, este solo hecho no la hace patentable, porque si bien no se conocía puesto que la anterioridad no menciona expresamente esta formas cristalina, su obtención no es fruto de una actividad creativa del hombre (ni a un diseño racional) que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente, ya que el polimorfismo es una característica inherente a los compuestos, es su capacidad natural para ordenar sus moléculas en un modo muy regular y simétrico, dando lugar a diferentes formas cristalinas por pruebas de ensayo-error (variando las condiciones de su entorno como presión, temperatura, secado, solvente, etc...)¹, para después por trabajo de rutina caracterizarlas por métodos convencionales tales como difracción de rayos X, DSC entre otros y finalmente determinarles sus propiedades fisicoquímicas tales como la estabilidad.

Esto indica que aunque la molécula sea capaz de modificar su hábito cristalino en respuesta a un proceso de síntesis, recristalización o cristalización, con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza física y química, su comportamiento cristalino no será objeto de inducción por propósito particular de un investigador (es decir no corresponde a un diseño racional), toda vez que si la naturaleza de la molécula no lo permitiera, simplemente no sería posible obtener otra forma cristalina. Ahora, si bien los parámetros de su obtención pueden ser controlables y modificables, el investigador no tiene control sobre el producto (en este caso la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I)) que se habrá de obtener y tampoco lo puede determinar como resultado de su actividad inventiva, concluyendo que no se puede afirmar que el investigador puede realizar un diseño cristalográfico por su actividad creativa, toda vez que el resultado de este control de variables dependerá única y exclusivamente de la naturaleza de la molécula.

De otra parte, tampoco se puede afirmar que la actividad creadora reside en el hecho de encontrar formas cristalinas (como en el caso de la forma cristalina 2 del compuesto de

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág. 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7095

Ref. Expediente N° 14193549 000008

fórmula (I) que no se habían reportado con anterioridad, porque el hecho de haberlas hallado no implica su incidencia directa al establecer un diseño de tipo matemático y físico creado y premeditado con el fin de reducir la entropía del estado sólido del mencionado compuesto y conseguir su cristalización en un ordenamiento específico, ya que como lo afirman autoridades en cristalografía como Mc Crone (1965)² *“en general, el número de formas conocidas para un compuesto dado, es proporcional al tiempo y dinero gastado en la investigación sobre aquel compuesto”* *“Todos los compuestos comunes (y elementos) muestran polimorfismo”*. Y en palabras de Buerger y Bloom (1937)³ *“el polimorfismo es una propiedad inherente del estado sólido y sólo se presenta bajo condiciones especiales”*. En 1951 Findlay señaló en su libro que *“el polimorfismo... es ahora reconocido como un hecho muy frecuente en verdad”*⁴.

Adicionalmente, esta Oficina considera que si bien es cierto que el establecer ciertas condiciones para obtener formas polimórficas de particular interés requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método de preparación de cierta forma específica, se aclara que la especificación y control de factores como el solvente y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras, resultan ser destrezas básicas para cualquier formación en química⁵. Luego de obtener las diferentes formas cristalinas de un compuesto el investigador procede a identificarlas mediante técnicas del conocimiento común tales como el patrón de difracción de rayos X, IR, DSC para después, mediante un diseño experimental, determinar si sus propiedades difieren o no lo suficiente para alterar su comportamiento. Este trabajo es importante para establecer qué tipo de polimorfos hay con el fin de evitar, por ejemplo, la falta de uniformidad, mal aspecto, mala disponibilidad biológica u otro tipo de transformaciones durante la molienda (u otros procedimientos de preparación que alteran las características físicas y biológicas) respuesta biológica inadecuada o mala estabilidad química entre otros, que son los problemas comunes y rutinarios que se presentan en la industria.

En lo relacionado con la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D2, esta Oficina le aclara a la recurrente que si bien es cierto que no se podría brindar orientación sobre cuál de los polimorfos es la mejor elección para un compuesto determinado (en este caso para el compuesto de fórmula I), cuál presenta una propiedad en particular, en este caso mayor estabilidad, lo que se debe resaltar es que para la persona medianamente versada en la materia es rutinario preparar diferentes polimorfos y determinar por medio de ensayo-error, cual es el más apropiado para un desarrollo particular. Además, si bien es cierto que no existen reglas que permitan predecir qué tipo de polimorfos o cuántos producirá una sustancia es porque precisamente este es un fenómeno aleatorio, que depende de las condiciones en que se preparan, como ya se explicó anteriormente.

² McCrone WC (1965) In: Fox D, Labes MM, Weissenberg A (eds) Polymorphism in physics and chemistry of the organic solid state, vol 2. Interscience, New York, p 726

³ Buerger MJ, Bloom MC (1937) Z Kristallogr 96:182-200.

⁴ Findlay AF (1951) The phase rule and its applications, 9th edn., Dover, New York, pág. 7-16.

⁵ Ibid 1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7095

Ref. Expediente N° 14193549 000008

Adicionalmente, es bien conocido por la persona normalmente versada en la materia que en los estudios de preformulación de cualquier activo siempre se evalúa su estabilidad (tanto física como química), porque si el activo no cuenta con una estabilidad adecuada se producen problemas de disponibilidad biológica, disolución, procesamiento y formulación, y de allí la necesidad de realizar los estudios rutinarios de preformulación con el fin de minimizar dichos inconvenientes. Para tal caso, es aceptado generalmente que debe seleccionarse el polimorfo cristalino de menor energía para elaborarse formulaciones porque es casi siempre la forma más estable químicamente porque no se convertirá en otro polimorfo durante el almacenamiento del producto terminado. Formas menos estables sólo se eligen en los casos en que (a) el cristal de menor energía no tiene la forma más estable químicamente, (b) su solubilidad es tan baja que no puede lograr la absorción requerida y (c) se requiera que se disuelva más rápidamente⁶.

Así las cosas, esta Oficina no comparte la opinión de la solicitante en lo referente a la existencia de altura inventiva en torno a la forma polimórfica 2 del compuesto de fórmula (I) y las composiciones que la contienen, puesto que la persona medianamente versada en la materia estaría en la capacidad de desarrollarlas sin la necesidad de dedicar esfuerzos considerables, sino simplemente aplicando los conocimientos básicos que el estado de la técnica ha establecido, en este caso la combinación de enseñanzas de D1 con D2.

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

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 90299 del 23 de noviembre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

⁶ Singhal Dharmendra, Curatolo William. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. Advanced Drug Delivery Reviews. Año 2004.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 7095

Ref. Expediente N° 14193549 000008

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad solicitante SYNGENTA LIMITED, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 23 de febrero de 2017

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

JAMES IAN RAISBECK LLINAS
notificaciones.patentes@roclaw.co

Elaboró: GLORIA JACQUELINE ALFONSO ROZO
Revisó: JESÚS FERNEL GARCÍA
Revisó: RICARDO CAMACHO GARCÍA
Aprobó: JOSÉ LUIS LONDOÑO