

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33747

Ref. Expediente N° 16005868

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 12 de enero de 2016, con el N° 16005868, por ALMIRALL, S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SALES DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-8-HIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2014/065965 del 24 de julio de 2014.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 762 el 31 de mayo de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16157, notificado el 15 de noviembre de 2017, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara(n) 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 16005868 el 14 de febrero de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y no presentó nueva(s) reivindicación(es) que reemplaza(n) las presentadas mediante escrito radicado bajo el N° 16005868 el 24 de octubre de 2017. Se aceptó el capítulo reivindicatorio presentado el 24 de octubre de 2017, 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*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33747

Ref. Expediente N° 16005868

tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que en el presente caso la(s) reivindicación(es) 1 a 2 incluida(s) en el radicado bajo el N° 16005868 del 24 de octubre de 2017, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en la necesidad de proporcionar un compuesto cristalino que presente características fisicoquímicas deseables (v.g. no higroscópico, no deliquescente y punto de fusión alto) que le permitan su micronización

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona al compuesto sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-5-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]-propil}(metil)amino)ciclohexilo.

7.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, julio 25 de 2013. 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	EP2592078	"New cyclohexylamine derivatives having β 2 adrenergic agonist and M3 muscarinic antagonist activities"	15/Mayo/2013
D2	Crystal Growth & Design, Vol 5, No 6, 2299-2309.	"Saccharin Salts of Active Pharmaceutical Ingredients, Their Crystal Structures, and Increased Water Solubilities"	2005

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33747

Ref. Expediente N° 16005868

El documento D1¹ divulga al compuesto dihidrofluoruro del trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino] ciclohexil hidroxidi(2-tienil)acetato micronizado, el cual presenta actividad dual β -adrenérgica agonista y M3 muscarínica antagonista útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Esta anterioridad, presenta composiciones que se administran por inhalación en polvo seco que comprenden al compuesto activo y lactosa o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano; agrega estas composiciones deben presentar un tamaño de partícula entre 2 a 5 μ m (Resumen; Pág. 33, Párrs. [0194-0195], Págs. 96-100; Págs. 106- 107, Ejs. 1-5 y Págs. 108, Rv. 1; Págs. 115-116, Rv. 15 y 116, Rv. 17).

El documento D2² divulga sales de sacarinato solubles de principios activos insolubles en medio acuoso debido a la afinidad del ión sacarinato por el agua (Todo el documento).

7.3 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 se refiere a: “Una sal cristalina y farmacéuticamente aceptable que es: sacarinato de hidroxidi(2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-5 hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil] amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma” (Radicado N° 16005868 el 24 de octubre de 2017).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 2, y las reveladas en los documentos D1 y D4 que representan el estado de la técnica:

¹ <https://encrypted.google.com/patents/EP2592078A1?cl=ja>

² <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cg050125l>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33747

Ref. Expediente N° 16005868

Tabla No 1.

Características esenciales	D1	D2
Una sal cristalina y farmacéuticamente aceptable que es: sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de <i>trans</i> -4-[[3-[5-(((2R)-2-5 hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil} (metil)amino]ciclohexilo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.	La sal dihidrofluoruro del <i>trans</i> -4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzo triazol -1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilhidroxi(di-2-tienil)acetato (Pág. 27, Ej. 3)	Divulga sales de sacarinato solubles de principios activos insolubles en medio acuoso debido a la afinidad del ion sacarinato por el agua (Todo el documento).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga al compuesto micronizado dihidrofluoruro del *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzo triazol -1-il]propil}(metil)amino]ciclohexil hidroxi(di-2-tienil)acetato, el cual presenta actividad dual β -adrenérgica agonista y M3 muscarínica antagonista útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Esta anterioridad, presenta composiciones que se administran por inhalación en polvo seco que comprenden al compuesto activo y lactosa o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano; agrega estas composiciones deben presentar un tamaño de partícula entre 2 a 5 μ m (Resumen; Pág. 33, Párrs. [0194-0195], Págs. 96-100; Págs. 106- 107, Ejs. 1-5 y Págs. 108, Rv. 1; Págs. 115-116, Rv. 15 y 116, Rv. 17).

La diferencia entre el compuesto, definida en la reivindicación 1 y el compuesto revelado en el documento D1 consiste en que el compuesto reclamado está en forma de sal sacarinato mientras que compuesto divulgado está en forma de sal dihidrofluoruro.

No se evidencia efecto técnico asociado a la diferencia expuesta, toda vez que dentro de la memoria descriptiva no se prueba el efecto de las características fisicoquímicas deseables (no higroscópico, no deliquescente y punto de fusión alto) sobre la micronización del compuesto reclamado.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33747

Ref. Expediente N° 16005868

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto divulgado en el documento D1 para obtener una sal alternativa”.

Sin embargo, el documento D2 revela la utilidad de la elaboración de las sales de sacarinato, ya que este anión solubiliza en agua principios activos insolubles en su forma base debido a la afinidad del ión sacarinato por el agua (Todo el documento).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tendría la suficiente motivación de cambiar la sal de hidrofuro revelada en el documento D1 por la sal sacarinato de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Por lo anterior, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel inventivo.

Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona características inventivas adicionales, tampoco se puede considerar inventiva.

La solicitante argumenta que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no llevarían a una persona normalmente versada en la materia en derivar de forma obvia la solución propuesta en la presente invención, toda vez que el documento D1 no desarrolla sales de sacarinato del compuesto reclamado sino una sal amorfa de hidrofuro del mismo. Agrega, que la obtención de la sal de sacarinato es resultado de un gran número de ensayos de cristalización no rutinaria partiendo de diferentes bases libres del compuesto reclamado. La solicitante enfatiza que la sal de sacarinato obtenida no es higroscópica, ni deliquescente y tiene un punto de fusión relativamente alto, lo que permite ser micronizada y tener estabilidad a largo plazo, donde estos parámetros fisicoquímicos hacen capaz a la sal de sacarinato de ser formulada en composiciones farmacéuticas para administración inhalada, preferentemente en un polvo seco. En cuanto al documento D2 la solicitante señala que dentro de sus enseñanzas no hace sugerencias frente a sales de sacarinato en forma de polvo seco para administración por vía inhalada.

Este Despacho manifiesta frente a los argumentos presentados por la solicitante, que el documento D1 desarrolla composiciones farmacéuticas en polvo seco para inhalación con una sal amorfa hidrofuro del compuesto hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2r)-2-5-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil] amino) metil]-1h-1,2,3-benzotriazol-1-il] propil}(metil)amino]ciclohexilo y que la



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33747

Ref. Expediente N° 16005868

solicitante no demuestra el efecto que tiene sobre la micronización las ventajas fisicoquímicas demostradas en la solicitud para la sal de sacarinato, es decir, que el documento D1 ya anticipa la forma farmacéutica reclamada en la solicitud con el compuesto de interés en una sal amorfa de hidrofuro, lo que implica para este caso que no hay una relación de efecto entre la micronización y el tipo de sal que se microniza, por el contrario lo que se debe alcanzar es el tamaño de partícula necesario para estas formas en polvo (2 a 5µm). Se hace claridad sobre el hecho de que es una práctica habitual de la persona normalmente versada en el desarrollo de sales cristalinas, determinar para cada una de estas sus propiedades fisicoquímicas y a partir de estas establecer las formas cristalinas de interés farmacotécnico.

En lo pertinente al documento D2, este enseña las ventajas técnicas de formar sales de sacarinato de compuestos insolubles en medios acuosos, lo que significa que una persona normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación de incluir dentro de la serie de ácidos que se están probando, el ácido correspondiente para formar la sal de sacarinato del compuesto reclamado, estableciendo para esta sal sus propiedades fisicoquímicas y determinar si la sal obtenida presenta méritos para ser probada en formulaciones farmacéuticas.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “SAL CRISTALINA MICRONIZADA DE SACARINATO DE HIDROXI(DI-2-TIENIL)ACETATO DE TRANS-4-[[3-[5-((2R)-2-5 HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIDROQUINOLIN-5-IL)ETIL)AMINO]METIL)-1H-1,2,3-BENZOTRIAZOL-1-IL] PROPIL](METIL)AMINO]CICLOHEXILO CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO”.

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: Denegar la patente de invención a la creación titulada “SAL CRISTALINA MICRONIZADA DE SACARINATO DE HIDROXI(DI-2-TIENIL)ACETATO DE TRANS-4-[[3-[5-((2R)-2-5 HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIDROQUINOLIN-5-IL)ETIL)AMINO]METIL)-1H-1,2,3-BENZOTRIAZOL-1-IL] PROPIL](METIL)AMINO] CICLOHEXILO CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE

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

Resolución N° 33747

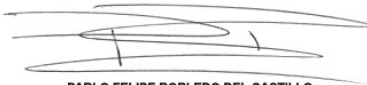
Ref. Expediente N° 16005868

RECEPTORES MUSCARÍNICOS ASÍ COMO ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR β_2 ADRENÉRGICO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a ALMIRALL, S.A., 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., a los 17 de mayo de 2018


PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio