

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 42434

Ref. Expediente N° 11161167

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. 48136 del 5 de Agosto de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “CRISTALES DE SOLVATO EN ACETONA DE TRITILLO-OLMESARTAN-MEDOXOMIL Y METODOS DE PRODUCCION DE LOS MISMOS”, 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 19 de septiembre de 2014, con el No. 11-161167-00020-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Frente al documento D5, la recurrente señala que *“D5 no divulga, ni siquiera sugiere, usar acetona en una etapa en la que el Tr-OLM es aislado. (...) mi representada desea poner de presente que la etapa a) de D5 es una etapa en la cual el compuesto éster de formula (II) reacciona con el tritil bifenil bromuro de formula (III) para producir el compuesto (V). Vale la pena resaltar que el compuesto (V) en la etapa a) no es tritolmesartanmedoxomilo (Tr-OLM) (Ver referencia D5, página13, líneas 9.14) (...) En adición, los ejemplos 4 a 6 de D5 específicamente describen la forma de preparación del tritolmesartanmedoxomilo. De los ejemplos 4 a 5 (D5, páginas 18-20) se observa que el Tr-OLM es aislado de un solvente distinto a la acetona (...) vale la pena resaltar que D5 no divulga que la acetone (sic) se encuentra presente en la etapa de aislamiento de Tr-OLM, y que es científicamente imposible para un solvate (sic) de acetone (sic) de Tr-OLM sea producido”*.

Con respecto al documento D6, la recurrente afirma que *“(...) éste trata conceptos generales de polimorfos y, contrario a las afirmaciones realizadas por el Señor Examinador en la Acción Oficial, D6 no afirma que obtener polimorfos específicos de un compuesto sea obvio o rutinario. En cambio, D6 describe como formas cristalinas diferentes de un compuesto pueden ser físicamente/funcionalmente diferentes entre ellas y que la producción de una forma particular requiere amplia experimentación (...) En vista de lo anterior, D6 demuestra que la materia de las presentes reivindicaciones es inventiva y novedosa sobre otras formas de Tr-OLM descritas en el arte previo (...)”*.

En cuanto al documento D4 y la comparación que realiza esta Oficina con la reivindicación 7, la recurrente explica que *“la Acción Oficial falla en identificar la diferencia técnica esencial más importante entre los dos procesos, a saber, la sustancia que es obtenida de los mismos. El proceso reivindicado resulta en cristales de solvato en acetona de Tr-OLM mientras que el proceso divulgado en D4 no describe o sugiere cristales de solvato en acetona de Tr-OLM (...) Es importante que el Señor Examinador note la siguiente característica técnica contenida en la reivindicación 7 respecto a: ‘el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 5 por ciento (peso/peso) o menos’ ya que dicha característica es*

Resolución N° 42434

Ref. Expediente N° 11161167

novedosa e inventiva y no está divulgada en D4. A saber, el contenido de agua en la acetona requerida en las reivindicaciones (1) permite que los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM puedan ser formados; (2) los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM formados tienen propiedades ventajosas sobre las otras formas de Tr-OLM divulgadas en D4; y (2) no es divulgada o sugerida por las referencias citadas en la Acción Oficial, incluyendo D4 (...) se pone de presente que contrario a las afirmaciones del Examinador, el hecho que el Tr-OLM se precipite en 'acetona que contiene 5% (w / w) o menos de agua' si representa un avance técnico significativo que le confiere altura inventiva debido a que los cristales de solvato de acetona de Tr-OLM tienen propiedades ventajosas tal como se demuestra en los ejemplos 1 y 2 (...)."

Por lo que la recurrente concluye que "(...) el cristal reivindicado y su método de obtención es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivadas a partir de los documentos D4, D5 y D6 y que en segundo lugar, permiten la obtención de cristales de solvato en acetona de tritilo olmesartán- medoxomil, que comprende 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo-olmesartán medoxomil".

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

En cuanto al capítulo reivindicatorio destinado a la presente solicitud de patente de invención allegado con el memorial No 11-161167-00015-0000 del 11 de julio de 2014, esta Oficina se permite indicar que al tenor la reivindicación 1 se presenta:

1. Cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartán-medoxomil, que comprende 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo-olmesartán-medoxomil, el cual exhibe los siguientes picos en el ángulo de difracción de 2θ , en difracción de cristal en polvo de rayos-X: 6.0, 10.2, 10.6, 12.0, 13.6, 14.3, 15.7, 18.0, 19.3, 19.8, 20.7, 21.3, 22.3, 22.9, 24.1, 24.8, 25.3, 25.9, 29.0 y 30.2 grados, con un margen de error de ± 0.2 grados.
7. Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartán en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartán-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el paso 1,

en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos.

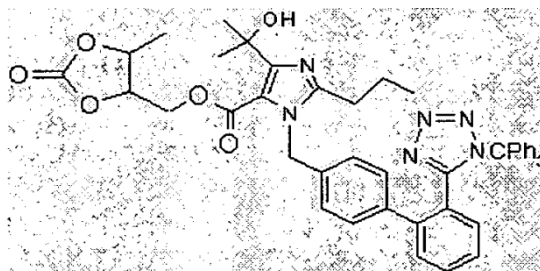
En primer lugar, esta Oficina considera pertinente desarrollar el método problema-solución, con el fin de demostrar la falta de nivel inventivo de los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartán-medoxomil definidos en la reivindicación 1.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano

En lo referente al documento D5 (WO2008043996), esta Oficina lo considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 puesto que divulga el

Resolución N° 42434

Ref. Expediente N° 11161167



compuesto tritilo-olmesartán-medoxomil
ejemplos 4 y 5).

(pág. 18,

2. Determinación del estado de la técnica más cercano.

Entonces la diferencia entre lo divulgado en el documento D1 y lo reclamado en la presente solicitud de patente, consiste en que en el primero no se describe el solvato de acetona del tritilo-olmesartán-medoxomil, el cual exhibe los siguientes picos en el ángulo de difracción de 2θ , en difracción de cristal en polvo de rayos-X: 6.0, 10.2, 10.6, 12.0, 13.6, 14.3, 15.7, 18.0, 19.3, 19.8, 20.7, 21.3, 22.3, 22.9, 24.1, 24.8, 25.3, 25.9, 29.0 y 30.2 grados, con un margen de error de ± 0.2 grados.

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

De acuerdo con lo estipulado en la descripción y lo argumentado por la recurrente, el efecto técnico que se logra con la obtención del intermediario (precursor) tritilo-olmesartán-medoxomil en forma de solvato de acetona cristalino, consiste en que permite lograr un producto final (olmesartán-medoxomil) con una alta pureza y un contenido reducido de impurezas y análogos. (Descripción pág. 1, lín. 13 a 17 pág.15, lín. 18 a 23)

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

El problema técnico que pretende resolver esta invención consiste en ¿cómo obtener tritilo-olmesartán-medoxomil en forma de solvato de acetona cristalino con el fin de lograr una producción eficiente del olmesartán-medoxomil de alta pureza?

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

Al revisar los datos aportados en la respuesta brindada por la recurrente en el radicado No. 11-161167-00012-0000 se observa que:

- El contenido de tritilo-olmesartán-medoxomil (MMT)- deshidratado es de:
Ejemplo 1: 0,08%; Ejemplo 2: 0,09%; Ejemplo de referencia: 0,13%.

Diferencia entre el ejemplo de la referencia y el ejemplo 1: $0,13\% - 0,08\% = 0,05\%$.
Diferencia entre el ejemplo de la referencia y el ejemplo 2: $0,13\% - 0,09\% = 0,04\%$.

Total impurezas:
Ejemplo 1: 0,42%; Ejemplo 2: 0,40%; Ejemplo de referencia: 0,58%.

Diferencia entre el ejemplo de la referencia y el ejemplo 1: $0,58\% - 0,42\% = 0,16\%$
Diferencia entre el ejemplo de la referencia y el ejemplo 2: $0,58\% - 0,40\% = 0,18\%$

- El contenido de olmesartán medoxomil (OM)-deshidratado es de:
Ejemplo 1: 0,10%; Ejemplo 2: 0,09%; Ejemplo de referencia: 0,14%.

Diferencia entre el ejemplo de la referencia y el ejemplo 1: $0,14\% - 0,10\% = 0,04\%$.

Resolución N° 42434

Ref. Expediente N° 11161167

Diferencia entre el ejemplo de la referencia y el ejemplo 2: $0,14\% - 0,09\% = 0,05\%$.

Total impurezas:

Ejemplo 1: 0,27%; Ejemplo 2: 0,30%; Ejemplo de referencia: 0,35%.

Diferencia entre el ejemplo de la referencia y el ejemplo 1: $0,35\% - 0,27\% = 0,08\%$

Diferencia entre el ejemplo de la referencia y el ejemplo 2: $0,35\% - 0,30\% = 0,05\%$

Tal como se puede observar, al lograr una reducción total de impurezas en el intermediario tritilo-olmesartán-medoxomil (MMT) (0,16% y 0,18%, ejemplos 1 y 2 con respecto al ejemplo de la referencia) no da como resultado una disminución de impurezas significativa en el producto final olmesartán medoxomil (OM) (0,08% y 0,05%, ejemplos 1 y 2 con respecto a la referencia).

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

Así las cosas, el problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia de acuerdo a lo revelado en el documento D6 (Farmacia Remington), ya que es conocido que la obtención de diversas formas polimórficas de un 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 o sus solvatos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación (pág. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto solvato acetónico de tritil olmesartán- medoxomil presenta polimorfismo por tratarse de un pseudopolimorfo), 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 (página 1915 col. 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 D5 ya se divulgaba el tritil-olmesartán-medoxomil, y que en D6 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los compuestos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D6 para identificar las formas pseudopolimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (pág. 1915 - 1917). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de los cristales de solvato acetónico reclamados en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, ya que la molécula misma era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas 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 el trámite administrativo.

Además, no se encontró sustento suficiente de una mejoría técnica o efecto sorprendente que permitiera determinar las ventajas reales de los cristales de solvato acetónico de tritil-olmesartán-medoxomil, con respecto al mismo compuesto conocido con anterioridad en D5 que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con una mayor pureza del producto final.

La recurrente señala que “D5 no divulga, ni siquiera sugiere, usar acetona en una etapa en la que el Tr-OLM es aislado. Adicionalmente, es importante que el Señor Examinador note lo

Resolución N° 42434

Ref. Expediente N° 11161167

*siguiente;- D5 no menciona acetona (o algún otro solvente) que esté presente en la etapa (c) del proceso, que hace referencia a la etapa donde el Tr-OLM es producido (D5, páginas 14 y 15”, esta Oficina le indica a la recurrente, que el documento D5 claramente sugiere utilizar el solvente acetona en la obtención del compuesto tritol-olmesartán-medoxomil (pág. 14, lin. 1-2) cuando menciona que el solvente utilizado en el paso a) puede ser **acetona**; lo anterior constituye una clara sugerencia que motivaría a la persona del oficio a utilizarla como lo realiza la recurrente en la presente invención.*

Con relación al documento D6, es importante resaltar que la información allí contenida corresponde al conocimiento básico que posee la persona medianamente versada en la materia en el tema del polimorfismo en cual claramente se indica *“Entre los parámetros que se investigan como ‘rutina’” figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, en el cual el cometido del preformulador (persona medianamente versada en la materia) es determinar si el compuesto que está evaluando existe en más de una forma cristalina. Una vez que se ha establecido que ocurre polimorfismo, existen “**procedimientos**” con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y confirmar su presencia y clasificarlos. Una vez determinado que un compuesto existe en forma cristalina, se deben ‘establecer las condiciones’ en que se produce cada una de ellas. De este modo se pueden mantener las condiciones de cristalización apropiadas de lote en lote para asegurar una materia prima uniforme y aceptable”*. Lo anterior confirma, que el desarrollo de polimorfos para modificar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto claramente corresponde a un trabajo de rutina en los estudios de preformulación, más aun teniendo en cuenta que los resultados aportados por la recurrente no demuestran un efecto técnico inesperado como se explicó anteriormente.

En lo relacionado con D4 (WO2007148344), esta Oficina encuentra que si hace una clara sugerencia para utilizar la acetona como solvente, como puede evidenciarse en la página 7 de dicho documento en donde antes del producto final, se encuentra la obtención de tritol-olmesartán-medoxomil como parte de la reacción. No pueden obviarse las etapas precedentes que la misma anterioridad enseña porque a partir de allí se pueden constituir alternativas a este método como precisamente se realiza en la presente invención. La recurrente no logró demostrar a lo largo del trámite administrativo, que con la titulación del olmesartán y el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal de 5% (peso/peso) o menos, se obtiene un método de producción al que indiscutiblemente se le puedan atribuir ventajas o al que se le pueda reconocer nivel inventivo.

Lo anterior se demuestra, porque el documento D4 se encuentra relacionado con la obtención de olmesartán medoxomil con un alto rendimiento y un bajo nivel de impurezas (Pág. 8). El método comprende preparar el intermedio Tritol-Olmesartán-medoxomil (página 17, ejemplo 7) el cual es recristalizado en metanol con una pureza de 99,5%. Entonces, la diferencia entre el método reivindicado y el método divulgado en D4 consiste en la titulación del olmesartán y en el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% p/p o menos.

Tal como se ha mencionado durante el trámite administrativo, estas diferencias no conceden un efecto técnico inesperado o una ventaja al método de producción reclamado ya que no se evidencia una mayor pureza del intermediario Tritol olmesartán medoxomil. En los ejemplos 1 y 2 aportados por la recurrente, el porcentaje de pureza corresponde a 99,58% y 99,6% respectivamente mientras que en el ejemplo 7 del documento D3, se establece que la pureza del Tritol Olmesartán medoxomil es del 99,5%.

A su vez, el producto final obtenido (Olmesartán medoxomil) en la presente solicitud de patente de invención presenta una pureza de 99,73% y 99,6% (ejemplos 1 y 2 respectivamente) mientras que el obtenido en el ejemplo 8 de D4 es del 99,5%.

Resolución N° 42434

Ref. Expediente N° 11161167

Así las cosas, esta Oficina ratifica que D4 ya divulga un método en el que se utiliza como reactivo intermediario el Titril Olmesartán medoxomil con una alta pureza, el cual permite a la vez obtener el Olmesartán medoxomil con un bajo nivel de impurezas al igual que el método definido en la reivindicación 7 de la presente solicitud de patente de invención.

Por todo lo expuesto, esta Oficina no comparte la opinión de la recurrente en lo referente a la existencia de una altura inventiva en torno a los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartán-medoxomil, y su método de producción aquí reclamados, puesto que la persona normalmente versada en la materia estaría en la capacidad de desarrollarlos sin la necesidad de dedicar esfuerzos intelectuales considerables, sino simplemente aplicando los conocimientos básicos que el estado de la técnica ha establecido sumados a los propios, en este caso la combinación de enseñanzas de D5 con D6 y lo divulgado en D4.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 48136 del 5 de Agosto de 2014, por medio de la cual se denegó patente a una solicitud de patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad solicitante sociedad DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED., y a las sociedades LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S Y TECNOQUÍMICAS S.A, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse terminado el procedimiento administrativo.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 18 de junio de 2018


PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio