

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 56061

Ref. Expediente N° NC2017/0005396

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 30 de mayo de 2017, con el N° NC2017/0005396, por CJ HEALTHCARE CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "UNA NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE BENCIMIDAZOL Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2015/012385 del 18 de noviembre de 2015.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 798 el 11 de julio de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1182, notificado el 06 de febrero de 2018, 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 bajo el N° NC2017/0005396 el 03 de mayo de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó (presentaron) aclaraciones, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo.

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."*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 56061

Ref. Expediente N° NC2017/0005396

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 10 presentadas bajo el No. NC2017/0005396, del 03 de mayo de 2018, 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 planteado en esta solicitud consiste en proporcionar una forma cristalina del compuesto 4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2Hcromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina A de un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en ángulos de difracción de 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2° y 31,6° (2θ±0,2°).

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de enero de 2015, 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.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Presentación
D1	WO2007072146	"Chromane substituted benzimidazoles and their use as acid pump inhibitors"	28/Junio/2007
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

El documento D1¹ divulga el compuesto (-)-4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2Hcromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida, que presenta actividad inhibitoria de la bomba ácida.

¹URL:

REPÚBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 56061

Ref. Expediente N° NC2017/0005396

El documento 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).

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 forma cristalina A reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“una forma cristalina A de un compuesto representado por la siguiente fórmula 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en ángulos de difracción de 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2° y 31,6° (2θ±0,2°):..”* (Bajo el No. NC2017/0005396, del 30 de mayo de 2017).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, 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
una forma cristalina A de un compuesto representado por la siguiente fórmula 1	(-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2Hcromen-4-il)oxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida (reivindicación 5) y sus formas cristalinas (párr. 0082))	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,

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20070628&DB=&Iocale=en_EP&CC=WO&NR=2007072146A1&KC=A1&ND=1

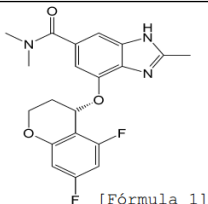
Página 3 de 7



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 56061

Ref. Expediente N° NC2017/0005396

 [Fórmula 1]		y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)
que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en ángulos de difracción de 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2° y 31,6° (2θ±0,2°)	No lo divulga	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo (Págs. 318)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque enseña el compuesto (-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida, que presenta como inhibidor de la bomba ácida, así como sus formas cristalinas (párr. 0082)).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y D1 consiste en que divulga el patrón de difracción de rayos X.

El efecto técnico que logran las configuraciones cristalinas reivindicadas se atribuye a una baja higroscopicidad y una capacidad inductora de electricidad estática baja.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en: ¿cómo modificar el compuesto (-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida revelado en D1, para obtener una forma cristalina A con baja higroscopicidad y una capacidad inductora de electricidad estática baja?

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) y entre las que están la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 56061

Ref. Expediente N° NC2017/0005396

tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas tienen implicaciones en 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, 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, las determinaciones anteriores son ampliamente conocidas y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

Adicionalmente, el documento D2 enseña que la termogravimetría es útil para estudiar la cinética de transición de fase de los polimorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo 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).

Visto el capítulo descriptivo, podemos observar que los resultados presentados en los ejemplos experimentales, corresponden exclusivamente a la caracterización fisicoquímica de la forma cristalina A reclamada, pero no se observa cuál es la ventaja farmacotécnica, biológica o farmacocinética que aporta dicha estructura cristalina, sobre la forma amorfa que ya se conocía en D1. Se le aclara a la solicitante, que el cambio de forma cristalina siempre conllevará cambios esperables en los comportamientos fisicoquímicos de las moléculas, que no sustentan la existencia de nivel inventivo.

En consecuencia, es evidente que se pretende protección para un nuevo estado cristalino del agente (-)-4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida, o cualquiera de sus formas de divulgación implícita, que aunque no se encontraba divulgado el espectro de difracción de rayos X, esta nueva configuración 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.

Por lo anterior, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y

Página 5 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 56061

Ref. Expediente N° NC2017/0005396

conocimientos que se tiene sobre polimorfismo revelados en D2, al compuesto (-)-4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida, con la finalidad de determinar las posibles formas cristalinas del mismo, lo cual hace parte de las tareas básicas de preformulación. De manera que de acuerdo con la materia técnica enseñada en los documentos D1 y D2 se concluye que no se cumple el requisito de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 10 no mencionan características inventivas adicionales, se consideran que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

Argumentos del solicitante

Argumento de Nivel inventivo

La solicitante argumenta en su oficio bajo el No NC2017/0005396 del 03 de mayo de 2018, que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que la forma cristalina A presenta una fotoestabilidad que evidenció que el contenido de isómeros ópticos se incrementó en más de 10 veces en la forma no cristalina mientras que en la forma cristalina no se detectó ningún cambio. Señala además, que la higroscopicidad de la forma cristalina A no mostró ninguna higroscopicidad incluso después de 4 semanas. Finalmente, señala que la forma cristalina A tiene la capacidad de inducción de electricidad estática significativamente menor y una fluidez excelente.

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite señalar, que el efecto técnico se pretende demostrar a partir de parámetros fisicoquímicos que caracterizan la forma A, como son higroscopicidad, fotoestabilidad e inducción eléctrica, pero se le recuerda al solicitante que la variación de características fisicoquímicas, es un resultado que se espera sea diferente cuando las moléculas del activo se reorganizan espacialmente de manera distinta, sin que ello sea suficiente para soportar nivel inventivo (Así lo sugiere D2 cuando menciona: *“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”*). Además, en la presente solicitud no se presentan ensayos, pruebas o ejemplos que permitan evidenciar un aporte farmacotécnico, farmacocinético, de biodisponibilidad o similares, que permitan evidenciar que sí se soluciona un problema técnico con la forma cristalina A señalada, porque dicha caracterización fisicoquímica simplemente es una descripción de lo que reporta ese nuevo estado molecular. Finalmente, vale la pena señalar que el proceso de preparación de la forma cristalina A reclamada, corresponde a procesos de recrystalización y secado al vacío pero tampoco

Página 6 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 56061

Ref. Expediente N° NC2017/0005396

existe alguna característica en ellos que permita reconocer cuál es la ventaja asociada a este tipo de procesos rutinarios sobre el estado del arte. Por lo tanto, no se puede reconocer el nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por la solicitante, el título quedará de la siguiente manera: “UNA NUEVA FORMA CRISTALINA DE 4-(((4S)-5,7-DIFLUORO-3,4-DIHIDRO-2H-CROMEN-4-IL)OXI]-N,N,2-TRIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-6-CARBOXAMIDA Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA MISMA”.

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 “UNA NUEVA FORMA CRISTALINA DE 4-(((4S)-5,7-DIFLUORO-3,4-DIHIDRO-2H-CROMEN-4-IL)OXI]-N,N,2-TRIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-6-CARBOXAMIDA Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA MISMA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a CJ HEALTHCARE CORPORATION, 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 6 de agosto de 2018



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio