

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69583

Ref. Expediente N° 15222381

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. 19902 del 24 de abril de 2017, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la división de la solicitud propuesta No. 15-222381-00000-0000 con relación a la solicitud parental No 13-236625-00012-0000, titulada: “SALES DE 2,3-DIHIDROIMIDAZOL[1,2-C]QUINAZOLINA SUBSTITUIDA”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención no cumplía con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 08 de junio de 2017, con el No. NC2017/0005703, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Como primera medida la recurrente presenta, junto al escrito del recurso, un nuevo pliego reivindicatorio argumentando que “(...) reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente (18 de septiembre de 2015) (...) - se eliminan las Reivindicaciones 2 a 4; - la nueva Reivindicación 1 se limita a la sal de diclorohidrato de Fórmula (II);- en la nueva Reivindicación 1 se elimina la expresión ‘un método para preparar’. Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial”.

Frente a las anterioridades WO2008/070150 (D1), EP2168582 (D2), WO2010/034414 (D3) y Handbook of pharmaceutical salts (D4), la recurrente señala que “(...) dichas referencias no dan a conocer el problema técnico planteado por la presente invención ni la solución técnica reivindicada que se relaciona con la sal de diclorohidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidaz-ol[1,2-c quinazolin-5-il] pirimidina-5-carboxamida (copanlisib)”.

Resolución N° 69583

Ref. Expediente N° 15222381

La recurrente afirma que “(...) para un dado compuesto farmacéutico se desean formas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto farmacéuticamente activo, con el objeto de aumentar la eficacia farmacéutica de dicho compuesto farmacéuticamente activo, por ejemplo mejorar las características físicas, tales como estabilidad química, estabilidad física, solubilidad in vivo, mejorar la absorción del compuesto farmacéuticamente activo in vivo, etc. (...) el compuesto de Fórmula (I) (el cual es una base libre) podría ser sólo preparado en una forma mesomórfica que es estable en forma sólida, pero inestable a 70°C en solución acuosa ácida (...) La formación de una forma de sal cristalina de la base libre (I) podría resolver el problema mencionado anteriormente una vez que las propiedades de esta forma son ventajosas respecto a las propiedades de la base libre (I). En los esfuerzos de los inventores por preparar formas de sal cristalinas de (I) los mismos experimentaron que la preparación de formas de sal cristalinas de (I) no es tan fácil como uno esperaría de un compuesto que tiene centros básicos. Adicionalmente, el compuesto de Fórmula (I) exhibe muy baja solubilidad en agua y mayor parte de solventes orgánicos. Con dos centros muy básicos (véase Tabla I), la solubilidad se mejora fuertemente en medio ácido. Consecuentemente, la purificación y el procesamiento final del compuesto de Fórmula (I) es una tarea difícil”.

La recurrente sostiene que “Se han hecho diferentes intentos para preparar sales cristalinas del compuesto de Fórmula (I). La formación de formas de sal cristalina probó ser difícil, ya que en general no se logró una solución y en varios casos se formaron materiales similares a goma, pegajosos”.

Por otro lado, la recurrente argumenta que “D1, D2 y D3 divulgan la base libre del compuesto de fórmula (I) y se refieren en forma general a las sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula general (I) que pueden ser entre otras la sal de ácido clorhídrico (...) Por su parte, D4 se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de principios activos en general, pero no se refiere en particular a la sal de diclorhidrato de copanlisib”.

La recurrente indica que el capítulo descriptivo de la presente solicitud “(...) muestra pruebas comparativas de la sal de diclorhidrato con respecto a otras sales y la base libre (véanse las páginas 38-42). Las conclusiones extraídas de estas pruebas comparativas es que la sal reivindicada es ventajosa en términos de pureza, estabilidad, cristalinidad y estabilidad acuosa sobre otras sales y que la sal diclorhidrato muestra una mejor potencia en ensayos bioquímicos que la base libre (...) en el Ejemplo Comparativo 1, inesperadamente, los resultados indican que no se formó un monoclóhidrato cristalino del compuesto de Fórmula (I): el mismo fue predominantemente amorfo. Por el contrario, como se vio a partir del Ejemplo 1, la sal de diclorhidrato de Fórmula (II) puede formar una sal de diclorhidrato estable cristalina. La sal de diclorhidrato cristalina es estable contra la reversión en agua a la base libre (...) Más aun, muy importantemente, como se ve en los ensayos bioquímicos de PI3Ka



Resolución N° **69583**

Ref. Expediente N° 15222381

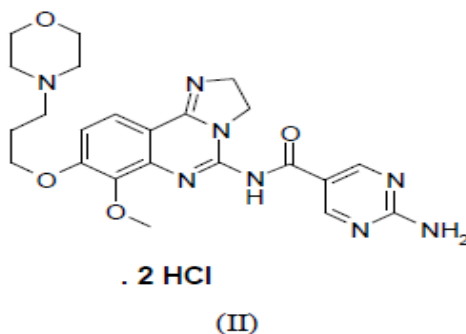
y PI3K β : tanto la base libre como la sal de diclorhidrato mostraron actividades similares tanto en el ensayo bioquímico de PI3K α como de PI3K β . La potencia levemente mejor con la forma de sal de diclorhidrato podría deberse a una mejor solubilidad. Esto es claramente muy ventajoso”.

TERCERO: Que requerida la sociedad opositora LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., para que se pronunciara respecto a las pruebas allegadas con el recurso, esta no hizo manifestación alguna.

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente en los siguientes términos:

En cuanto al capítulo reivindicatorio destinado a la presente solicitud de patente de invención allegado con el memorial No. NC2017/0005703, esta Oficina se permite indicar que al tenor de las reivindicaciones 1 se presenta:

1. Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de Fórmula (II):



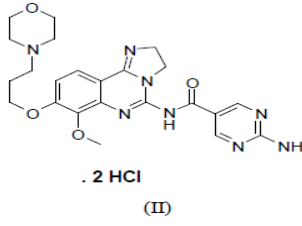
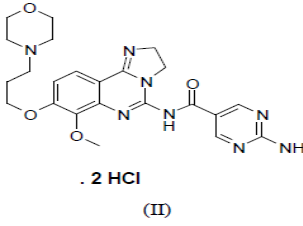
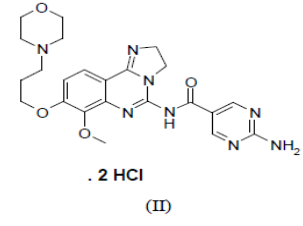
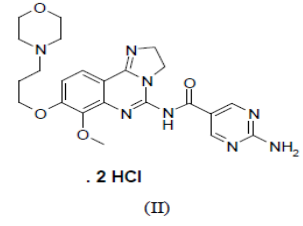
o un tautómero de la misma.

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio allegado con el radicado No. NC2017/0005703, ya que no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486. De igual forma, la recurrente paga la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

Sin embargo, la materia contenida en el capítulo allegado con el presente recurso, corresponde a aquella presentada en el capítulo reivindicatorio de la solicitud parental con radicados No. 13-236625-00005-0000, 13-236625-00007-0000 y 13-236625-00013-0000, como se demuestra a continuación:

Resolución N° 69583

Ref. Expediente N° 15222381

CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA DIVISIONAL 15-222381, PRESENTADO CON RADICADO No. NC2017/0005703	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL No. 13-236625-00005-0000, estudiado mediante Oficio No. 9952 del 19 de agosto de 2014	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL No. 13-236625-00007-0000, decidido mediante Resolución No. 38948 el 30 de julio de 2015.	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL No. 13-236625-00013-0000, (recurso de reposición), decidido mediante Resolución No. 101032 del 24 de diciembre de 2015
1.Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de Fórmula (II):  o un tautómero de la misma.	1.Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de Fórmula (II):  o un solvato, hidrato o tautómero de la misma.	1.Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de Fórmula (II):  o un tautómero de la misma.	1.Sal de diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de Fórmula (II):  o un tautómero de la misma.

De la anterior comparación, claramente se puede detallar que la materia objeto del capítulo reivindicatorio allegado con el recurso, ha sido evaluada previamente en:

- El capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el No. 13-236625-00005-0000, mediante Oficio No. 9952 del 19 de agosto de 2014.
- El capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el No. 13-236625-00007-0000 el cual fue decidido mediante Resolución No. 38948 el 30 de julio de 2015.

Es del caso manifestar que la solicitud parental con radicado No. 13-236625 de la cual depende la que ahora se estudia, fue decidida de manera definitiva mediante Resolución No. 101032 del 24 de diciembre de 2015 la cual se encuentra debidamente ejecutoriada.

Es de resaltar, que tanto la materia decida en la solicitud parental 13-236625 como la de la solicitud divisional 15-222381, ha sido afectada en su nivel inventivo por los mismos documentos del estado de la técnica:



Resolución N° 69583

Ref. Expediente N° 15222381

	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2008/070150	"Substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline derivatives useful for treating hyper-proliferative disorders and diseases associated with angiogenesis"	12/Junio/2008
D2	EP 2168582	"Combinations of substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2c]quinazolines"	31/Marzo/2010
D3	WO2010/034414	"Use of substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2c]quinazolines for the treatment of myeloma"	01/Abril/2010
D4	IUPAC, Wiley-VCH, Zürich.	"Handbook of pharmaceutical salts"	2002

Con relación al argumento de la recurrente, según el cual las referencias D1 a D4 no dan a conocer el problema técnico ni la solución reivindicada que consiste en sal de diclorhidrato del compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidaz-o [1,2-c] quinazolin- 5-il] pirimidina-5-carboxamida (copanlisib), esta Oficina considera que las referencias D1 a D3 enseñan el compuesto base y la sal clorhidrato de copanlisib. Ahora bien, no dan a conocer el problema técnico como la necesidad de una sal de copanlisib más estable, porque si así fuese, enseñarían expresamente la sal diclorhidrato que es la forma más estable. Es claro para esta Oficina, que los documentos citados enseñan de forma general la formación de las sales de copanlisib con ácido clorhídrico, y no se divulga de manera específica la sal diclorhidrato reclamada. Sin embargo, la persona normalmente versada en la materia sabe bien que si un solo centro básico del copanlisib está neutralizado con ácido clorhídrico, la sal formada es el **mono-clorhidrato de copanlisib** y si los dos centros básicos del copanlisib están neutralizados con ácido clorhídrico, **la sal formada es el di-clorhidrato de copanlisib**. Es importante aclarar, que la formación del mono-clorhidrato o del di-clorhidrato depende de la cantidad del reactivo limitante que se agrega, es decir, si solamente se agrega la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico suficiente para neutralizar un solo centro básico, obviamente se forma el monoclóridato, pero si la cantidad de ácido clorhídrico es mayor se forma el diclorhidrato. Por otro lado, el documento D4 indica que es común preparar sales de un compuesto activo con el fin de modular sus propiedades fisicoquímicas, tales como incrementar la estabilidad, la solubilidad (o velocidad de disolución), biodisponibilidad o la farmacocinética de compuestos ionizables que son poco solubles (Pág. 163). Así las cosas, se puede concluir que este documento le indica a la persona normalmente versada en la materia la forma de solucionar el problema técnico mencionado, y por lo tanto, el objeto de la solicitud es obvio y en consecuencia, carece de nivel inventivo.

Resolución N° 69583

Ref. Expediente N° 15222381

En cuanto al argumento de la recurrente, según el cual “(...) *para un dado compuesto farmacéutico se desean formas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto farmacéuticamente activo, con el objeto de aumentar la eficacia farmacéutica de dicho compuesto farmacéuticamente activo, por ejemplo mejorar las características físicas, tales como estabilidad química, estabilidad física, solubilidad in vivo, mejorar la absorción del compuesto farmacéuticamente activo in vivo, etc. (...) el compuesto de Fórmula (I) (el cual es una base libre) podría ser sólo preparado en una forma mesomórfica que es estable en forma sólida, pero inestable a 70°C en solución acuosa ácida (...)*”, esta Oficina encuentra que el documento D4 enseña que es importante determinar si un ácido o base particular es adecuado para la formación de una sal, al igual que las estrategias y características que deben evaluarse para una forma salina particular. Si la formación de la sal parece posible, la cuestión es determinar cuál de los iones disponibles es el más adecuado para un propósito particular teniendo en cuenta los siguientes factores: estudio de viabilidad de la formación de la sal, relación solubilidad-pH, modelamiento teórico de la relación solubilidad-pH, viabilidad de la formación de di-sales, efecto del contraión en la solubilidad de la sal y el efecto del solvente orgánico en la formación de la sal (Págs. 137 a 153). Para la selección de la sal más apropiada, se puede aplicar el enfoque multinivel que evalúa la formación de cristales, la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de la forma cristalina, los efectos de la humedad en la forma cristalina (transición) y la biodisponibilidad (Pág. 154 a 156). De manera que D4, Sí enseña a la persona normalmente versada en la materia la posibilidad de preparar di-sales cristalinas de un compuesto que tiene dos centros básicos; por lo cual, la sal reivindicada en la presente solicitud es obvia y no tiene nivel inventivo.

Frente a la afirmación de la recurrente, según el cual “*el compuesto de Fórmula (I) exhibe muy baja solubilidad en agua y mayor parte de solventes orgánicos. Con dos centros muy básicos (véase Tabla I), la solubilidad se mejora fuertemente en medio ácido. Consecuentemente, la purificación y el procesamiento final del compuesto de Fórmula (I) es una tarea difícil*”, esta Oficina reitera, que conocido el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidaz-ol [1,2-c] quinazolin-5-il] pirimidina-5-carboxamida (copanlisib) en su forma base (documentos D1, D2 o D3) y conocido en D4 que: 1) la utilización de ácido clorhídrico para la formación de sales farmacéuticamente aceptables (documento D4, Págs. 289- 290), 2) el mejoramiento de la velocidad de disolución de fármacos que son ácidos o bases débiles poco solubles es uno de los principales motivos para la formación de sales (Pág. 19 y 28), 3) la selección y la preparación de una sal adecuada da la oportunidad de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos, lo que conlleva al desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad y estabilidad, entre otros (Pág. 163), para la persona normalmente versada en la materia la sal diclorhidrato reclamada en la presente solicitud resulta obvia y por lo tanto, no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Resolución N° 69583

Ref. Expediente N° 15222381

En referencia al argumento de la recurrente, relacionado con que *“Se han hecho diferentes intentos para preparar sales cristalinas del compuesto de Fórmula (I). La formación de formas de sal cristalina probó ser difícil, ya que en general no se logró una solución y en varios casos se formaron materiales similares a goma, pegajosos”*, esta Oficina aclara que la primera opción a elegir que tiene la persona normalmente versada en la materia para formar una sal de un compuesto básico, es el ácido clorhídrico. D4 claramente enseña, que el 36% de las sales de compuestos farmacéuticos se forman con ácido clorhídrico (Pág. 212). Por lo tanto, la sal reivindicada puede derivarse de manera evidente del estado de la técnica y no cumple con los requisitos de patentabilidad.

En cuanto al argumento de la recurrente en donde indica que *“D1, D2 y D3 divulgan la base libre del compuesto de fórmula (I) y se refieren en forma general a las sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula general (I) que pueden ser entre otras la sal de ácido clorhídrico (...) Por su parte, D4 se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de principios activos en general, pero no se refiere en particular a la sal de diclorhidrato de copanlisib”*, esta Oficina le indica que si bien los documentos D1, D2 y D3 no divulgan de manera explícita el diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3- dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, dichas anterioridades SÍ dan una clara sugerencia acerca de la probabilidad de que el compuesto en forma base (D1: Ejemplo13; D2: Pág.13, líneas 24-25; D3: Pág. 80, líneas 18-19) puede formar sales clorhidrato (D1: Pág. 22, líneas 22-24; D2: Pág. 18, líneas 1,2; D3: Pág. 36, líneas 30-33). Por otro lado, el documento D4 enseña el uso de ácido clorhídrico para la formación de sales farmacéuticamente aceptables (Págs. 289-290), con el fin de mejorar la velocidad de disolución de fármacos poco solubles, la biodisponibilidad y la estabilidad (Pág. 19, 28 y 163). En ese orden de ideas, una persona medianamente versada en la materia se encontraría motivada a aplicar sus conocimientos sobre la formación de sales con ácido clorhídrico divulgado en D4, al compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3- dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida en su forma de base divulgado previamente en las anterioridades D1, D2 o D3, con el fin de lograr la sal diclorhidrato reclamada sin que esto implique altura inventiva alguna.

Ahora bien, con relación a los argumentos de la recurrente en los cuales indica que el capítulo descriptivo de la presente solicitud *“muestra pruebas comparativas de la sal de diclorhidrato con respecto a otras sales y la base libre (véanse las páginas 38-42). Las conclusiones extraídas de estas pruebas comparativas es que la sal reivindicada es ventajosa en términos de pureza, estabilidad, cristalinidad y estabilidad acuosa sobre otras sales y que la sal diclorhidrato muestra una mejor potencia en ensayos bioquímicos que la base libre (...)”*, resulta pertinente aclarar por parte de esta Oficina, que la persona normalmente versada en la materia esperaría estos resultados dadas las enseñanzas del estado de la técnica, es decir, la utilización de ácido clorhídrico para la formación de sales farmacéuticamente aceptables (documento D4, Págs. 289-

Resolución N° 69583

Ref. Expediente N° 15222381

290), la formación de sales con el fin de aumentar la velocidad de disolución de fármacos poco solubles (Pág. 19 y 28), la selección y la preparación de una sal adecuada con el fin de modificar características fisicoquímicas y mecánicas de los fármacos, lo que conlleva al desarrollo de formas farmacéuticas con mejor biodisponibilidad y estabilidad, entre otros (Pág. 163), por lo cual, los resultados mencionados no constituyen un efecto técnico sorprendente.

En relación con los argumentos de la recurrente según los cuales (1) el Ejemplo Comparativo 1 muestra que la sal monoclóhidrato es amorfa y la sal diclorhidrato es cristalina y que esta no se disocia en agua para liberar la base libre, por lo cual esta no precipita; (2) la sal diclorhidrato tiene la ventaja de ser más soluble que la base libre y (3) la sal diclorhidrato mostró actividad similar o “levemente mejor” que la base libre en los ensayos bioquímicos de PI3Kalfa y PI3Kbeta, esta Oficina aclara que (1) el hecho de que según el Ejemplo Comparativo 1 la sal monoclóhidrato es amorfa, la sal diclorhidrato es cristalina y no se disocia en agua para liberar la base libre, por lo cual esta no precipita, tan sólo significa que no se neutralizó solamente un centro básico del copanlisib con ácido clorhídrico sino los dos centros básicos, por lo que la sal formada es el di-clorhidrato de copanlisib. Por lo que seleccionar la sal diclorhidrato en lugar de la sal monoclóhidrato, se encontraba al alcance de la persona normalmente versada en la materia, dado que es parte de las tareas rutinarias de preformulación en el desarrollo de una forma farmacéutica; (2) elegir la sal diclorhidrato además, porque es más soluble que la base libre también estaba al alcance de los conocimientos de la persona normalmente versada en la materia y (3) que la sal diclorhidrato presente actividades PI3Kalfa y PI3Kbeta similares o “levemente mejores” que la base libre, significa que la sal reivindicada no presenta una ventaja comparativa ni se solucionó el problema técnico, por lo cual se considera obvia.

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. 19902 del 24 de abril de 2017, por medio de la cual se denegó patente a una solicitud de patente de invención.

Resolución N° **69583**

Ref. Expediente N° 15222381

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad solicitante BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, y a la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S en calidad de opositora, 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 septiembre de 2018



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio