

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 203119

Ref. Expediente N° 16005868

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. 33747 del 17 de mayo de 2018 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación : “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”, 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 20 de junio de 2018 con el No. NC2018/0006341, encontrándose dentro del término establecido para el efecto ALMIRALL, S.A.

2.1. Actuación administrativa.

En primer lugar, la sociedad recurrente hace un recuento de los argumentos expuestos por el Despacho para denegar la solicitud e indica que “(...) *Por otro lado, el Examinador no parece tener en cuenta los argumentos que hemos presentado hasta la fecha. Aunque parece reconocer la demostración de que la sal de sacarinato reivindicada es cristalina y tiene los parámetros fisicoquímicos deseados de baja higroscopicidad, no deliquesencia y punto de fusión relativamente alto, el Examinador sostiene que no se demuestra el efecto que estos parámetros tiene sobre la micronización. También argumenta el Examinador que el documento D1 ya describe la forma farmacéutica reivindicada con el compuesto de interés en forma de sal de hidrofuro por lo que entiende que no hay una relación de efecto entre la micronización y el tipo de sal que se microniza y asegura que lo que hay que alcanzar es el tamaño de partícula necesario para estas formas en polvo*” -Resaltado dentro del texto-.

2.2. De las enseñanzas del documento D1.

La sociedad recurrente manifiesta “(...) *En primer lugar, es preciso analizar el documento D1 para matizar los comentarios del Examinador. El documento D1 describe en los ejemplos 1 a 4 la preparación de diferentes compuestos en forma de sales. Solo el ejemplo 3 describe la preparación una sal de la misma base libre correspondiente a la sal de disacarinato reivindicada, en particular el ejemplo 3 describe la preparación una sal de dihidrofuro de dicha base libre. El dihidrofuro del ejemplo 3 es una sal amorfa, tal y como ya demostramos en el difractograma de rayos X de la misma, que presentamos en respuesta a anteriores acciones oficiales. Pero además en ningún lugar de este ejemplo se menciona que esta sal esté en forma micronizada*

El Examinador hace referencia a varios pasajes del documento D1 para afirmar que el documento D1 divulga el dihidrofuro del trans-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-



Ref. Expediente N° 16005868

oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil) amino]ciclohexilhidroxi(di-2-tienil)acetato micronizado. Esto no es así. El documento D1 solo describe de una manera genérica diferentes formas en las que los compuestos descritos en el documento D1 pueden ser formulados en composiciones para ser administrados por diferentes vías. En este sentido, el documento D1 hace referencia a composiciones para administración oral (ver página 30 línea 39 a página 31 línea 37), para administración por vía oral mucosal (ver párrafo [0177] en página 31), para administración nasal (ver párrafo [0196] en página 33), para administración parenteral (ver página 33 líneas 41 a 57), para administración tópica (ver página 34 línea 1 a 11), para administración rectal/intravaginal (ver párrafo [0203] en página 34), para administración ocular (ver página 34 líneas 20 a 31), para la administración en otro tipo de formulaciones (ver página 34 líneas 33 a 49) y también para administración por vía inhalada (ver línea 51 página 31 a página 33 línea 30) (...)el documento D1 hace referencia de manera genérica a que el tamaño de partícula para las composiciones para inhalación debe ser de entre 2-5 μm y para ello es recomendable micronizar (...)Lo que sí menciona el documento D1 en la última frase del párrafo [0194] es que **las partículas deben ser preferiblemente cristalinas**. Por lo tanto al contrario de lo que sostiene el Examinador **a la hora de formular composiciones para inhalación sí tiene relevancia el tipo de sal que se microniza** y como ya hemos comentado antes la sal del ejemplo 3 del documento D1 es una sal amorfa frente a la sal de sacarinato reivindicada” -Resaltado dentro del texto-.

Por lo que concluye que “(...) En definitiva, como hemos observado en este pasaje de la descripción del documento D1 solo se dan unas pautas genéricas respecto de diferentes tipos de formulaciones, **pero no se describe ninguna sal cristalina y de manera particular ninguna sal cristalina de la base libre que se reivindica en la presente solicitud como sal de sacarinato**

El documento D1 describe de manera genérica que los compuestos pueden ser micronizados para ser utilizados en formulaciones para inhalación **pero no describe una sal cristalina de 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]ciclohexilhidroxi(di-2-tienil)acetato**

(...)Por otro lado, el Examinador hace referencia entre otros a los ejemplos de formulación 3 a 4 del documento D1, página 37, para afirmar que ahí se describe la **sal de dihidrofluoruro (...) micronizado**. Sin embargo, lo cierto, es que no se trata de esta sal. De hecho, **no se refiere a ninguna en concreto solo se menciona “active compound (micronized)**

Lo que se evidencia claramente y se puede derivar del análisis de este documento es que **no se refiere de manera particular a formulaciones para inhalación en polvo seco**, sino a una serie de compuestos nuevos derivados de ciclohexilamina con actividad dual agonista de los receptores beta-2 adrenérgicos y antagonista de los receptores M3 muscarínicos (...) Por el contrario, la **presente invención** está enfocada **al desarrollo de sales cristalinas para la formulación de uno de los principios activos descritos en el documento D1 en formulaciones para inhalación en polvo seco”** -Resaltado dentro del texto-.

2.3. Del efecto técnico de la materia reclamada y del problema técnico objetivo.

Enseguida, la sociedad recurrente señala que “(...) el documento D1 (más bien la correspondiente solicitud internacional WO 2013/068552) es el punto de partida de la invención reivindicada. En los antecedentes de la presente solicitud se deja claro que “Los documentos WO 2013/068552 y WO 2013/068554 describen compuestos que se sabe que

Ref. Expediente N° 16005868

tienen una actividad dual agonista del receptor $\beta 2$ adrenérgico y antagonista de receptores muscarínicos. Sin embargo, muchos de estos compuestos no pueden formularse para suministro eficaz por inhalación en forma de polvo seco (...) es sumamente deseable que tengan una forma cristalina de un agente terapéutico que no sea higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto para permitir que el material sea micronizado sin descomposición o pérdida de cristalinidad significativas.

Es decir, este es el punto de partida y el problema técnico al que se enfrenta la invención, desarrollar sales cristalinas de determinados compuestos para su correcta formulación en composiciones para inhalación en polvo seco. El Examinador indica que las sales descritas en el documento D1 se pueden micronizar a pesar de que sean amorfas y que por tanto no hay una relación de efecto entre la micronización y el tipo de sal que se microniza siendo lo único relevante el tamaño de partícula que se obtiene. Bueno, esto es cierto solo en parte, porque si la finalidad es obtener sales para su formulación en forma de polvo seco para inhalación es deseable y recomendable (como ya indica el propio documento D1) obtener una forma cristalina que además sea no higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto para que durante la micronización se minimice la descomposición del compuesto y se mantenga la cristalinidad. Por otro lado, estas características fisicoquímicas de la salvan a garantizar que esta sea más estable y pueda sufrir una menor degradación y por tanto sea más durable” -Resaltado dentro del texto-.

La sociedad recurrente insiste en que “(...) al contrario de lo que sostiene el Examinador, el problema técnico objetivo de la presente invención no es obtener una sal alternativa de la base libre descrita en el documento D1, sino obtener una sal cristalina con unas características de baja higroscopicidad, no deliquescente y punto de fusión relativamente alto para permitir su micronización con la finalidad de su adecuada formulación en composiciones para inhalación en forma de polvo seco (...) Un experto en la materia que buscara una solución a este problema técnico no se vería motivado a partir del documento D1 ya que este no describe ninguna sal cristalina de la base libre del compuesto reivindicado. Al contrario la única sal descrita es el dihidrofluoruro amorfo. Un experto en la materia tampoco se vería motivado a la solución reivindicada a partir de la combinación del documento D1 con el documento D2”.

2.4. De las enseñanzas del documento D2.

Con relación a las enseñanzas del documento complementario la sociedad recurrente argumenta que “(...) El documento D2 menciona la posibilidad de usar el contraión sacarinato para la formación de sales y, en particular, la ventaja de usarlo para formar sales a partir de compuestos insolubles en medios acuosos. Sin embargo, este documento no implica ninguna motivación especial para el experto en la materia para solucionar el problema de la invención y obtener una sal cristalina de 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]ciclohexilhidroxi(di-2-tienil) acetato, ya que de hecho este documento no está centrado en la consecución de sales cristalinas sino en cómo favorecer la formación de sales a partir de una base libre no soluble o con baja solubilidad en agua”.

TERCERO: Que para resolver el recurso de reposición interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Ref. Expediente N° 16005868

3.1. Actuación administrativa.

Con relación a la actuación administrativa desplegada se encuentra que mediante los Oficios N° 10876 del 28 de julio de 2017 y 16157 del 15 de noviembre de 2017 se comunicó los resultados de los estudios preliminares sobre la patentabilidad de la invención, en donde se indicó que las reivindicaciones 1 y 2 no eran inventivas respecto a las enseñanzas en conjunto de los documentos D1 - EP2592078- y D2 - Saccharin Salts of Active Pharmaceutical Ingredients, Their Crystal Structures, and Increased Water Solubilities-.

Frente a las objeciones formuladas por el Despacho, la sociedad solicitante presentó aclaraciones con el radicado bajo el N° 16005868 el 14 de febrero de 2018. No obstante, se concluyó que el pliego reivindicatorio allegado mediante escrito radicado bajo el N° 16005868 del 24 de octubre de 2017 no superó todos los impedimentos para la concesión y mediante la Resolución No. 33747 del 17 de mayo de 2018, el Despacho decidió denegar el privilegio de patente para las reivindicaciones 1 y 2 por no cumplir con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de los citados documento D1 y D2.

3.2. De las enseñanzas del documento D1.

Con relación a las enseñanzas del antecedente este Despacho reitera que este revela la sal 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 hidroxi(di-2-tienil)acetato como una de las modalidades más preferidas de la invención y en los ejemplos 3 a 5 de las formulaciones -Cartucho de gelatina para inhalación, formulación para inhalación con un IPS y formulación para un IDP- indica que el principio activo para estas formas farmacéuticas se encuentra micronizado. Adicional a ello, la anterioridad señala que el compuesto presenta actividad dual β -adrenérgica agonista y M3 muscarínica antagonista y que es útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias -de manera similar a la solicitud-.

Respecto a las precisiones sobre el documento que la sociedad recurrente presenta es del caso señalar que el documento D1 -EP2592078- corresponde a la solicitud de patente europea de la solicitud internacional PCT/EP2012/072309 y cuya publicación internacional es WO2013/068552.

Ahora bien, con relación al tamaño de partícula y la micronización el documento D1 refiere explícitamente que “(...) *Los medicamentos para administración por inhalación poseen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El 45 tamaño óptimo de las partículas para su inhalación en el sistema bronquial es habitualmente 1-10 μ m, preferentemente 2-5 μ m. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 μ m generalmente son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, puede reducirse el tamaño de las partículas del principio activo recién producido por medios convencionales, por ejemplo por micronización. Puede separarse la fracción deseada por clasificación o tamización con aire. Preferentemente, las partículas serán cristalinas*”. De donde se advierte que la anterioridad revela que para obtener los tamaños de partícula aceptables en formulaciones para administración por inhalación se puede reducir a través de métodos convencionales, como micronización y aunque indica que de manera preferente las partículas son cristalinas, sin embargo, no establece ninguna restricción a que el principio activo sea amorfo -como lo sugiere la sociedad recurrente-.

Sobre la cristalinidad de la sal del compuesto divulgada en el antecedente es oportuno señalar que en ningún aparte del acto administrativo impugnado se indica que la sal dihidrofluoruro del compuesto revelada en el documento D1 sea cristalina, por lo que los argumentos de la sociedad recurrente sobre el particular carecen de fundamento. Adicional

Ref. Expediente N° 16005868

a ello, este Despacho reitera que la anterioridad solo señala una preferencia por las sales cristalinas para algunos tipos formulaciones, sin embargo, no existe ninguna restricción *a priori* en los procesos de disminución de tamaño de partícula entre un principio activo cristalino y otro amorfo, como lo reconoce en parte la sociedad recurrente cuando afirma que *“(...) El Examinador indica que las sales descritas en el documento D1 se pueden micronizar a pesar de que sean amorfas y que por tanto no hay una relación de efecto entre la micronización y el tipo de sal que se microniza siendo lo único relevante el tamaño de partícula que se obtiene. Bueno, esto es cierto solo en parte, porque si la finalidad es obtener sales para su formulación en forma de polvo seco para inhalación es deseable y recomendable (como ya indica el propio documento D1) obtener una forma cristalina que además sea no higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto para que durante la micronización se minimice la descomposición [sic] del compuesto y se mantenga la cristalinidad”* por lo que este argumento carece de validez.

Aunado a lo anterior, en ningún aparte del antecedente D1 se indica, menciona o sugiere que *“para su formulación en forma de polvo seco para inhalación es deseable y recomendable (como ya indica el propio documento D1) obtener una forma cristalina que además sea no higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto para que durante la micronización se minimice la descomposición [sic] del compuesto y se mantenga la cristalinidad”* -como lo afirma la sociedad recurrente-, tan es así, que las palabras higroscopicidad y deliquescentia o equivalentes técnicos de estas no son parte de la citada anterioridad, por lo que este argumento carece de validez.

En conclusión, la anterioridad D1 revela la sal dihidrofluoruro del compuesto, señala que los principios activos para la administración por inhalación deben tener un tamaño partícula definido y reseña que uno de los métodos convencionales para obtener estos tamaños de partícula es la micronización.

3.3. Del problema técnico objetivo.

Sobre este particular, es necesario señalar que el alcance de la materia reclamada en la reivindicación independiente se limita a *“Una sal cristalina y farmacéuticamente aceptable que es: sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de 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]ciclohexilo”*, y en ningún aparte del pliego reivindicatorio se establece que la sal este micronizada. Por lo que la única diferencia cierta entre la materia reclamada y la sal del compuesto divulgada en el documento D1 consiste en el contraíón empleado para la obtención de la sal.

Ahora bien, respecto al replanteamiento del problema técnico objetivo a la luz de los resultados de búsqueda, y específicamente respecto al documento D1 es preciso señalar que *“(...) El problema técnico no siempre será el indicado en la solicitud y a veces tiene que ser replanteado en función de los resultados de la búsqueda. El estado de la técnica más cercano puede ser diferente del conocido por el solicitante y del cual él partió”*¹, tal y como sucede en el caso en estudio, como se indicó en la Resolución No. 33747 del 17 de mayo de 2018, por cuanto *“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”*. Esta conclusión se desprende de las pruebas técnicas aportadas, ya que las mismas no permiten concluir que la sal conocida del

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina. Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y Oficina Europea de Patentes. Año 2004. Disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>.

Ref. Expediente N° 16005868

compuesto –el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada– no fuese apropiada para el procedimiento de micronización.

Es decir, el Despacho acertó al replantear el problema técnico objetivo y al definir que este era “cómo modificar el compuesto divulgado en el documento D1 para obtener una sal alternativa”, por lo que los argumentos de la sociedad recurrente carecen de validez.

3.4. De las enseñanzas del documento D2.

Con relación a las enseñanzas del documento complementario este Despacho encuentra que tal y como lo reconoce la sociedad recurrente “(...) *El documento D2 menciona la posibilidad de usar el contraión sacarinato para la formación de sales y, en particular, la ventaja de usarlo para formar sales a partir de compuestos insolubles en medios acuosos*”. Sin embargo, contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente la anterioridad D2 sí proporciona la motivación razonable a la persona normalmente versada en la materia para la obtención de una sal sacarinato de un compuesto de utilidad farmacéutica no solo para aumentar la solubilidad acuosa en aquellos principios activos insolubles en su forma base debido a la afinidad del ión sacarinato por el agua –como se indicó en la resolución impugnada- sino para obtener sales con propiedades físico-químicas deseables puesto que el documento explícitamente señala que “*Los sacarinos de principios activos (API) tienen muchas otras ventajas porque la sacarina es un compuesto generalmente reconocido como seguro (GRAS), y también porque el pH de las soluciones de sacarinato es más alto (pH 5-6) que los correspondientes clorhidratos y otras formulaciones de sal (pH 2- 3); esto puede hacer ellos más adecuados para inyecciones y gotas. A diferencia de las sales API de ácidos minerales, los sacarinos API pueden prepararse por molienda. Esto no requiere solventes y es importante desde el punto de vista del desarrollo de procesos y la química verde. Como la sacarina es un edulcorante potente, puede enmascarar el sabor amargo de un medicamento y mejorar el cumplimiento del paciente*” -Documento D2, Other Advantages of API Saccharinates-.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

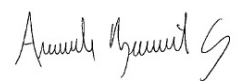
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 33747 del 17 de mayo de 2018, por medio de la denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a ALMIRALL, S.A., advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por estar agotada la etapa de revisión.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 4 de mayo de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.05.04
23:04:54 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.