

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 62492

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-120506

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 16 de septiembre de 2011, con el N° 11-120506-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Onyx Therapeutics, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES DE EPOXICETONA PROTEASA DE TRIPÉPTIDOS CRISTALINOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/028126 del 22 de marzo de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 643 del 30 de abril de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 5599, notificado por fijación en lista el 02 de abril de 2013, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara 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 la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-120506-00006-0000 del 06 de agosto de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 3 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Asimismo, modifica el título de la solicitud el cual quedará de la siguiente manera: "FORMA CRISTALINA DE N - [3 - METOXI - 1 - [3 - METOXI - 1 - [1 - (2 - METILOXIRAN - 2 -IL) - 1 - OXO - 3 - FENILPROPAN - 2 -IL] AMINO] -1 -OXOPROPAN - 2 -IL] AMINO]- 1 -OXOPROPAN -2 -IL]- 2- METIL- 1,3 - TIAZOL- 5 - CARBOXAMIDA"

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.*"

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 3, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 62492

Por la cual se deniega una patente de de invención

Rad. PCT/11-120506

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en aumentar la estabilidad del compuesto N - [3 - metoxi - 1 - [[3 - metoxi - 1 - [[1 - (2 - metiloxiran - 2 -il) - 1 - oxo - 3 - fenilpropan - 2 -il] amino] -1 -oxopropan - 2 -il] amino]- 1 -oxopropan -2 -il]- 2- metil- 1,3 - tiazol- 5 - carboxamida. Para resolver este problema técnico se presenta una forma cristalina de dicho compuesto.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de marzo de 2009, 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 Publicación
D1	WO2008140782	Compounds for enzyme inhibition	20/Noviembre/2008
D2	Libro	Farmacia Remington	1995

El documento D1¹ divulga una forma cristalina del compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il] amino]-1-oxopropan-2-il] amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida

El documento D2² divulga el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6.3. 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"*.

¹URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008140782A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20081120&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

[CC=WO&NR=2008140782A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20081120&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008140782A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20081120&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

² A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (Págs. 1912- 1920).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 62492

Por la cual se deniega una patente de de invención

Rad. PCT/11-120506

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "Un compuesto cristalino de fórmula (II)" (Ver Fl.11 X del radicado N° 11-120506-00006-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 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
Forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	Forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Con valores de 2θ de 9.94, 9.39, 9.76, 10.60, 11.09, 12.74, 15.27, 17.74, 18.96, 20.58, 20.88, 21.58, 21.78, 22.25, 22.80, 24.25, 24.66, 26.04, 26.44, 28.32, 28.96, 29.65, 30.22, 30.46, 30.78, 32.17, 33.65, 34.49, 35.08, 35.33, 37.85, 38.48.	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³⁾ posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (Compuesto 96, Pág. 79).

3] URL: <http://medical.wesrch.com/page-summary-pdf-ME1XXFXMHJWLR-patenting-polymorphs-in-europe-4>
Página 3 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 62492

Por la cual se deniega una patente de de invención

Rad. PCT/11-120506

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento, consiste en que revela de manera específica una forma cristalina del compuesto caracterizadas por su difractograma de rayos X.

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

Según la descripción de la solicitud y los argumentos del solicitante el efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar una forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il] amino]-1-oxopropan-2-il] amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida, más estable.

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

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención consiste en obtener una forma cristalina del compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida,

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

De acuerdo a la información divulgada en la descripción y la respuesta del solicitante, si bien se observa la obtención de una nueva forma cristalina para el compuesto de fórmula II, caracterizada por su patrón de difracción de rayos X y su punto de fundición, no se demuestra un efecto técnico o ventaja inesperada respecto al compuesto del estado del arte. Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque el simple establecimiento del punto de fundición no determina una mejor estabilidad de la forma cristalina del compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida reclamada en la actual solicitud.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 62492

Por la cual se deniega una patente de de invención

Rad. PCT/11-120506

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, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo 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 N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Pág. 1915 columna de la 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 D1 ya se divulga una forma sólida del compuesto de fórmula II, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Págs. 1915 - 1919). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma cristalina reclamada en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque no se demostró en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, a la forma sólida del compuesto de fórmula II divulgada en D1, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida tal como la reivindicada y de esta forma llegar al objeto de la reivindicación 1 por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan características

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 62492

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-120506

adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual a partir de la figura 7 se puede observar que la forma amorfa del compuesto es degradada incluso a bajas temperaturas y que a partir de la figura 3 se puede observar que la forma cristalina del compuesto es estable incluso a altas temperaturas y que *"no habría ninguna razón para que el experto en la materia, esperara que un cristalino a partir de un compuesto de fórmula (II) debiera realizar una mejora de su forma amorfa"* y que *"para el experto en la materia, que parecería fuese contraproducente exponer una degradación sensible a epóxido-portador de tripéptido tal como el compuesto de fórmula (II) a un procedimiento de recristalización con el fin de reducir su degradación térmica: La recristalización es un procedimiento relativamente áspero que requiere calefacción y/o la exposición de la droga a un estado solubilizado altamente reactivo durante periodos prolongados de tiempo. Tales condiciones tienden a favorecer la degradación del epóxido. Por lo tanto, no es una perspectiva obvia para recristalizar epóxido que contiene un fármaco con la esperanza de reducir su degradación"* ante lo cual concluye que el experto tiene otras alternativas disponibles para hacer frente a los problemas de degradación, se aclara a la solicitante que el documento D2, que es ampliamente conocido por un experto en la materia; divulga el cambio en las propiedades fisicoquímicas de los compuestos al preparar diversas formas cristalinas, así como sus métodos de preparación. Por lo tanto el hecho de encontrar mayor estabilidad en la forma cristalina del compuesto simplemente corresponde a un efecto técnico esperado según lo que una persona normalmente versada en la materia conoce según el documento D2 en virtud del compuesto inhibidor de proteasa conocido según el documento D1. Motivo por el cual, pese al riesgo de degradación debido al calentamiento manifestado por la solicitante, la utilización de una técnica como el polimorfismo completamente conocida en el estado de la técnica del cual ya es sabido que cada polimorfo difiere en sus características entre ellas el grado de estabilidad y el hecho de encontrar un polimorfo con mayor estabilidad que la forma amorfa no pueden constituir el nivel inventivo de la forma amorfa reclamada. Adicionalmente al comparar las graficas 3 y 7, pese a que se observa una leve pérdida de peso en el termograma de la forma amorfa del compuesto, el efecto observado se encuentra dentro de rangos muy similares a los obtenidos por el compuesto en forma cristalina, ante lo cual esta Superintendencia considera que no se sustenta un efecto técnico sorprendente presentado por el compuesto reclamado y que por lo tanto carece de nivel inventivo.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 62492

Por la cual se deniega una patente de de invención

Rad. PCT/11-120506

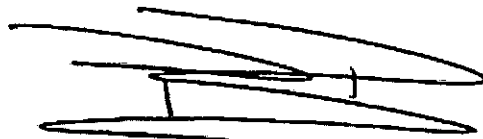
CRISTALINA DE N - [3 - METOXI - 1 - [[3 - METOXI - 1 - [[1 - (2 - METILOXIRAN - 2 -IL) - 1 - OXO - 3 - FENILPROPAN - 2 -IL] AMINO] -1 -OXOPROPAN - 2 -IL] AMINO]- 1 -OXOPROPAN -2 -IL]- 2- METIL- 1,3 - TIAZOL- 5 - CARBOXAMIDA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Onyx Therapeutics, Inc., entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella(s) 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 25 Oct 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
hrubio@rubiolawyers.com
mail@rubiolawyers.com

Elaboró: Rodolfo Cadena Amaya ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓