

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17809

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-158583

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 21 de noviembre de 2011, con el N° 11-158583-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Gilead Pharmasset LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "N-[2'R)-2'-DESOXI-2'-FLUORO-2'-METIL-P-FENIL-5'URIDILIL]-L-ALANINA 1 METILETIL ÉSTER Y PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/035641 del 20 de mayo de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 647 del 29 de junio de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 22346, notificado por fijación en lista el 03 de diciembre 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° 11-158583-00010-0000 del 21 de febrero de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 9 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.

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 9, no cumplen con el requisito de novedad ni 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 fosforamitatos de nucleósido de fórmula 4 como agentes para enfermedades víricas, como inhibidores de replicación HCV en hepatitis C y el proceso para su preparación. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona procesos para la preparación del compuesto de fórmula 4, Rp-4, Sp-4, así como tales compuestos e intermediarios.

6.2. Determinación del estado de la técnica

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17809
Por la cual se deniega una patente de invención

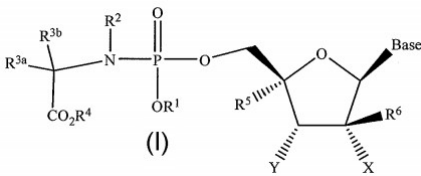
Rad. PCT/11-158583

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de mayo de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de 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	WO2008121634	"Nucleoside phosphoramidate prodrugs"	09/Octubre/2008
D2	Libro	Farmacia Remington	1995

El documento D1 ^[1] divulga (Pág. 35, renglones 60 – 72, Fl. 84) profármacos de fosforamidatos de derivados de nucleósido para el tratamiento de infecciones virales en mamíferos y procesos de preparación de compuestos de fórmula (I)



El documento D2 ^[2] enseña 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. Novedad.

Según lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.*

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”.

En el presente caso, el compuesto reclamado en la solicitud no es nuevo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“un compuesto representado por la fórmula 4:... en la que P* representa un átomo de fósforo quiral y en el que el compuesto es al menos 97% del estereoisómero Sp representado por la fórmula Sp⁴... y no más de 3% del estereoisómero Rp representado por la fórmula Rp⁴”* (ver pág. 8 del radicado No. 11-158583-00010-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la

1

[1]URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040304&CC=WO&NR=2004018468A2&KC=A2)
DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040304&CC=WO&NR=2004018468A2&KC=A2.
[2] A. R. Gennaro. “Remington Farmacia”. 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995, pág. 1907 – 1920. Trasladado en el examen de fondo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17809
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-158583

evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el compuesto cristalino reclamado en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 6 se refiere a: “Un compuesto cristalino representado por la fórmula Sp-4...que tiene reflexiones (°)XRPD 2θ en:

- (1)

5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3 y 22.2
- (2)

5.0, 7.3, 9.4 y 18.1
- (3)

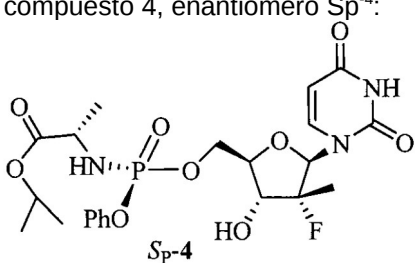
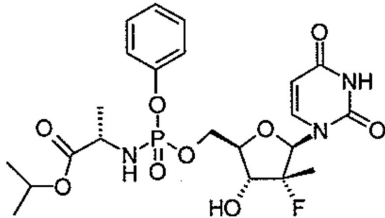
4.9, 6.9, 9.8, 19.8, 20.6, 24.7 y 26.1
- (4)

6.9, 9.8, 19.7, 20.6 y 24.6
- (5)

5.0, 6.8, 19.9, 20.6, 20.9 y 24.9, o
- (6)

5.2, 6.6, 7.1, 15.7, 19.1 y 25.0”
- (Ver pág. 10 del radicado N° 11-158583-00010-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 6, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto cristalino del compuesto 4, enantiómero Sp⁴:  Sp⁴	 (pág. 695, ej. 25)	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.
que tiene reflexiones XRPD 2θ (°) en aproximadamente: (1) 5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3 y 22.2 (2) 5.0, 7.3, 9.4 y 18.1 (3) 4.9, 6.9, 9.8, 19.8, 20.6, 24.7 y 26.1 (4) 6.9, 9.8, 19.7, 20.6 y 24.6 (5) 5.0, 6.8, 19.9, 20.6, 20.9 y 24.9, o (6) 5.2, 6.6, 7.1, 15.7, 19.1 y 25.0	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

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

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 6 porque divulga el compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (pág. 695, ej. 25).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17809

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-158583

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 6 y el compuesto del documento D1, consiste en que tiene reflexiones XRPD 2 θ (°) en aproximadamente: (1) 5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3 y 22.2, (2) 5.0, 7.3, 9.4 y 18.1, (3) 4.9, 6.9, 9.8, 19.8, 20.6, 24.7 y 26.1, (4) 6.9, 9.8, 19.7, 20.6 y 24.6, (5) 5.0, 6.8, 19.9, 20.6, 20.9 y 24.9, o (6) 5.2, 6.6, 7.1, 15.7, 19.1 y 25.0.

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 (capítulo descriptivo, pág. 115, ej. 23, pág. 120, ej. 27 y pág. 127, ej. 31) el efecto técnico que logra proporcionar el compuesto cristalino Sp-4, es mejor estabilidad a temperaturas elevadas y humedad relativa y mejor estabilidad acuosa.

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

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener un cristal del compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico con distintas propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad a temperaturas elevadas y humedad relativa y mejor estabilidad acuosa.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en donde se detallan las características del cristal del compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico, (pág. 115, ej. 23, pág. 120, ej. 27 y pág. 127, ej. 31) se encuentra en forma resumida que:

La solicitante presenta formas de obtención por cristalización del compuesto en su forma cirstalina, particularmente del enantiómero Sp⁴, y señala patrones de análisis de difracción de rayos X de polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) para las diferentes formas 1 a 5 (ver pág. 100 – 107), pero no se evidencian propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad, solubilidad demostrada, entre otras, que indiquen que la forma cristalina pueda tener un efecto técnico superior respecto del compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico, ya conocido en el estado de la técnica cercano.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas en las propiedades fisicoquímicas del cristal del compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17809

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-158583

furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico en su forma Sp^4 , reclamado en la actual solicitud, con respecto al compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico divulgado en D1.

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, 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 isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico presenta polimorfismo, 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 (D2: 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 D1 ya se divulga isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico, 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 (pág. 1915 - 1917). De tal manera, no es posible concluir que la identificación del cristal reclamado en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya 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 la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales del cristal de isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico en su forma Sp^4 , con respecto al mismo compuesto conocido con anterioridad en D1 que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad y la solubilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17809

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-158583

sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, al compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de una forma cristalina Sp^4 del isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico, tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 6 y sus dependientes 7 y 8 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18). La reivindicación 5 por su parte tampoco puede considerarse inventiva, porque no muestra alguna característica que haga inventivo el compuesto isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico, previamente revelado en el estado del arte.

La solicitante argumenta en su oficio bajo el radicado No 11-158583-00010-0000, que el nivel inventivo de la presente invención se encuentra sustentado en que la forma 1 de Sp^4 exhibió un endotérmico de fusión amplio con una temperatura de establecimiento de 94,3°C, por lo que según la solicitante muestra cierta estabilidad térmica y propiedades de manejabilidad no descritas en D1 y por tanto son inventivas (ejemplo 21).

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite precisar a la solicitante, en primer lugar, que lo que se evidencia es que se realiza una limitación con una divulgación implícita de un compuesto conocido, como lo es el isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico, para obtener el estereoisómero Sp^4 del mismo. Cuando se observa el capítulo descriptivo, no se encuentra que tal cristal del estereoisómero conceda propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica realmente demostrada, una higroscopicidad ventajosa frente a la forma sólida amorfa conocida, solubilidad, entre otras, que indiquen que puedan tener un efecto técnico superior respecto del compuesto ya conocido en el estado de la técnica cercano. La solicitante puede realizar una correcta caracterización de la forma cristalina del isopropil éster del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico, pero esto debe ir acompañado de sustento técnico que evidencia la ventaja sustancial de la misma y por lo tanto la solicitante falla al demostrar esto. El ejemplo 21 que referencia la solicitante (estudios de cristalización para Sp^4), y frente al cual se pretende mostrar un “efecto inventivo”, es un ejemplo meramente descriptivo, donde se muestran datos de las formas del estereoisómero (1 – 5), pero donde no se encuentra tampoco ninguna evidencia de la ventaja de tales formas cristalinas, frente a las ya reveladas en el estado del arte. La endotermia de fusión amplia que refiere la solicitante es solamente un dato que reportó la forma 1 no solvatada, pero esto por sí solo no quiere decir que sea ventajosa porque para eso se tendrían que comparar ventajas frente a otras formas o inclusive frente al compuesto en su estado natural (es decir, las formas no cristalinas) y por lo tanto se puede evidenciar que no se encuentra en ninguna parte soporte de nivel inventivo de la presente invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:17809

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-158583

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 "N-[2'R)-2'-DESOXI-2'-FLUORO-2'-METIL-P-FENIL-5'URIDILIL]-L-ALANINA 1 METILETIL ÉSTER Y PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Gilead Pharmasset LLC, 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 19 Mar 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, notificaciones@clarkemodet.com.co

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez