

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49724

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-175456

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 ante esta Superintendencia el 5 de octubre de 2012 con el N° 12-175456-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Onyx Therapeutics, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA CRISTALINO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/031436 del 6 de abril de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 663 del 1 de marzo de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 20426, notificado por fijación en lista el 5 de noviembre 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° 12-175456-00006-0000 del 28 de enero de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 18 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: "MÉTODO DE PREPARAR UN COMPUESTO CRISTALINO DE FÓRMULA II INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA Y COMPUESTO CRISTALINO OBTENIDO POR DICHO MÉTODO".

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 la(s) reivindicación(es) 1 a 18, 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 técnico consiste en proveer una forma cristalina del compuesto de fórmula II. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto cristalino de fórmula II y un método para su preparación.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49724
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-175456

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de abril de 2010, 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	US2007293465	“Compounds for enzyme inhibition”	20/Diciembre/2007
D3	Libro	“Farmacia Remington”	1995

El documento D1¹ enseña el mismo compuesto correspondiente al de fórmula II de la invención (Ej. 14, Pág. 38).

El documento D3³ 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 (Págs. 1912 a 1919).

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"*.

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un compuesto cristalino que tiene una estructura de fórmula (II)..."* (Ver radicado N° 12-175456-00006-0000).

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 D3 que representa(n) el estado de la técnica:

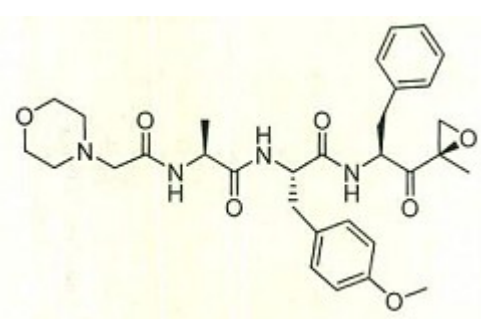
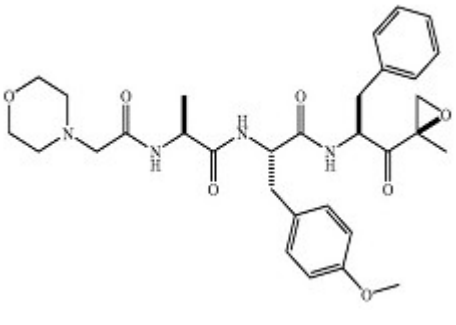
1 URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007293465A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20071220&DB=EPODOC&locale=en_EP)
CC=US&NR=2007293465A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20071220&DB=EPODOC&locale=en_EP
3URL: [http://books.google.com.co/books?](http://books.google.com.co/books?id=5SGJ4ezraG4C&pg=PA2440&lpg=PA2440&dq=Farmacia+Remington+1995&source=bl&ots=0L2dh9yEP9&sig=i_e2A4Fn2pRC3Ksg4MwCMNQ9ZYA&hl=es-419&sa=X&ei=4mrvU6SFDqXgsATqtlLYCg&ved=0CBoQ6AEwAA#v=onepage&q=Farmacia%20Remington%201995&f=false)
id=5SGJ4ezraG4C&pg=PA2440&lpg=PA2440&dq=Farmacia+Remington+1995&source=bl&ots=0L2dh9yEP9&sig=i_e2A4Fn2pRC3Ksg4MwCMNQ9ZYA&hl=es-419&sa=X&ei=4mrvU6SFDqXgsATqtlLYCg&ved=0CBoQ6AEwAA#v=onepage&q=Farmacia%20Remington%201995&f=false

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49724
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-175456

Tabla 1

Características esenciales	D1	D3
Un compuesto cristalino que tiene una estructura de fórmula (II) 	Ej. 14 	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 valores de 2θ $3,62\pm0,20$; $6,52\pm0,20$; $7,20\pm0,20$; $8,66\pm0,20$; $10,04\pm0,20$; $10,82\pm0,20$; $12,98\pm0,20$; $14,42\pm0,20$; $16,46\pm0,20$; $17,32\pm0,20$; $17,98\pm0,20$; $18,02\pm0,20$; $18,88\pm0,20$; $19,06\pm0,20$; $19,56\pm0,20$; $19,88\pm0,20$; $20,40\pm0,20$; $21,36\pm0,20$; $22,16\pm0,20$; $23,20\pm0,20$; $25,40\pm0,20$; $28,82\pm0,20$	No se mencionan	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 Office¹) 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 un compuesto cuya estructura coincide con el compuesto de fórmula II de la invención.

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 las reivindicaciones 17 y el compuesto del documento D1, consiste en que revela de manera específica una forma polimórfica del compuesto de fórmula II caracterizadas por su difractograma de rayos X.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con

1 http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49724

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-175456

respecto al estado de la técnica más cercano:

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar una forma cristalina del compuesto de fórmula II.

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 una forma cristalina del compuesto de fórmula II.

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

El solicitante presenta que obtuvo una forma cristalina del compuesto de fórmula II, sin embargo no se encuentra efecto técnico alguno asociado al polimorfo obtenido.

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

Como se había dicho anteriormente, la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3 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 de fórmula II 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 (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 D3 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 D3 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Pág. 1919).

De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma polimórfica del compuesto de fórmula II reclamada en la actual solicitud envuelva 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49724
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-175456

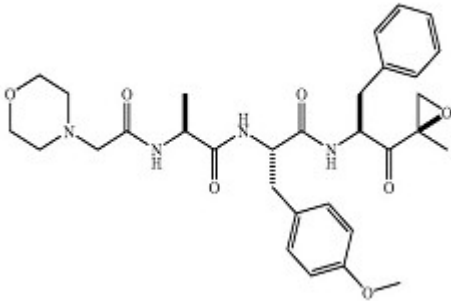
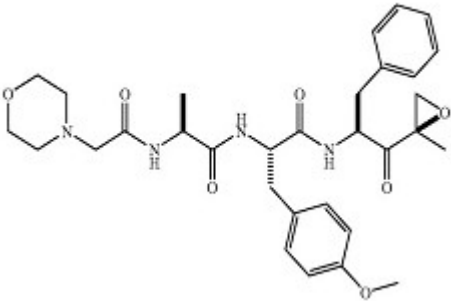
avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma polimórfica del compuesto de fórmula II con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad.

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 D3, a la forma sólida del compuesto de fórmula II divulgada en D1, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina del mismo compuesto tal como la reivindicada. Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 5 también carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 6 consiste en: “Un método de preparar un compuesto cristalino de fórmula (II)... que comprende: (i) preparar una solución de un compuesto de fórmula (II) en un solvente orgánico; (ii) llevar la solución a supersaturación para causar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales” ((Ver página 9 del radicado N° 12-175456-00006-0000).

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 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 2

Características esenciales	D1
Un método de preparar un compuesto cristalino de fórmula (II)  Que comprende:	Proceso para obtener el ejemplo 14 (Pág. 38, esquema 14, Párrafo 0470) 
(i) Preparar una solución de un compuesto de fórmula (ii) en un solvente orgánico: acetinitrilo, acetona, dietil éter, diisopropil éter, etil acetato, heptanos, isopropil acetato, metanol, metil tert-butil éter, tetrahidrofuran, tolueno o cualquier combinación de los mismos	Preparar una solución de un compuesto de fórmula (II)
(ii) Llevar la solución a supersaturación para causar la formación de cristales; y	Concentrar bajo presión reducida
(iii) Aislar los cristales	Purificar

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49724

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-175456

Como se dijo anteriormente, el documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga un proceso para preparar el compuesto de fórmula II (D1= Ej. 14, Pág. 38, esquema 14, Párrafo 0470).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6, y el compuesto del documento D1 consiste en que dicha anterioridad no menciona la cristalización del compuesto.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al método reivindicado en esta solicitud ya que no parece presentar propiedades superiores en comparación con el método del estado de la técnica cercano.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo lograr una forma cristalina del compuesto de fórmula II conocido en el estado de la técnica?

Ahora bien, se reitera que es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes (entre los más usados encuentran las mezclas agua/etanol) y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas)⁴.

Además, se sabe que el fundamento teórico para la obtención de cristales es la diferencia en solubilidad y que modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc.⁵, es razonable obtener los ordenamientos cristalinos reivindicados.

En consecuencia, la reivindicación 6 es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar procedimientos de obtención de polimorfos del compuesto de fórmula II utilizaría las técnicas de cristalización y re-cristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización –recristalización y/o la remoción del solvente por agitación calentamiento en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Por lo tanto, la reivindicación 6 carece de nivel inventivo de acuerdo a las enseñanzas del documento D1 y los conocimientos de la persona del oficio normalmente versada en la

4 URL: <http://www.amazon.com/Crystallization-Technology-Handbook-A-Mersmann/dp/0824705289>

5 URL: fcqb.uacam.mx/?modulo_micrositio=paginas.../paginas/ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, 3a impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág. 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49724

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-175456

materia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 7 a 18 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual D1 describe el compuesto de fórmula II aunque no como un compuesto cristalino, y mucho menos que tiene los valores citados de 2θ ; la presente solicitud describe el XRPD del compuesto amorfo hecho mediante los procedimientos D1, que se muestran en la figura 6. El XRPD acrece de picos notables, como sería de esperar para un material amorfo. Por lo tanto, un experto ordinario en el campo técnico en cuestión, reconocería que los procedimientos descritos en D1 darían lugar a la preparación de la forma amorfa del compuesto y que el único compuesto cristalino de fórmula (II) con los picos de XRPD inesperadamente marcados como se muestra en la figura 2, solo se describe en la presente solicitud.

Con respecto a este argumento, se puede decir que si bien el documento D1 no revela los picos del cristal que se muestran en la presente solicitud, de todas maneras resulta obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia que al hacer una solución un compuesto dado con un solvente orgánico como los que presenta el capítulo reivindicatorio, y después dicha solución se somete a supersaturación, es obvio que se obtendrán cristales del compuesto. Ahora bien, no se puede afirmar con total certeza que se va a obtener la misma forma cristalina al someter el compuesto a la gran variedad de solventes y combinaciones de los mismos que enuncia la solicitud, por lo cual es especulativo que se logre la obtención del compuesto de fórmula II que se reclama en la presente solicitud.

De otro lado, se reitera que la caracterización de las formas cristalinas mediante XRPD es habitualmente conocida en el medio farmacéutico y que es común la obtención de dichas formas cristalinas utilizando los solventes convencionales que se mencionan en la presente solicitud. Por lo cual, el compuesto de fórmula II y su método de obtención carecen de nivel inventivo, por las razones anteriormente expuestas.

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,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49724

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-175456

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "MÉTODO DE PREPARAR UN COMPUESTO CRISTALINO DE FÓRMULA II INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA Y COMPUESTO CRISTALINO OBTENIDO POR DICHO MÉTODO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Onyx Therapeutics, Inc., 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 22 Ago 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, MAIL@RUBIOLAWYERS.COM

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández