

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-195602

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 30 de octubre de 2012, con el N° 12-195602-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Gilead Pharmasett, LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FOSFORAMIDATOS DE NUCLEÓSIDO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/030725 del 31 de marzo de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 663 del 01 de marzo de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1129, notificado por fijación en lista el 04 de febrero de 2014, 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° 12-195602-00007-0000 del 30 de abril de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 10 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 invención el cual quedará de la siguiente manera: "FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – DIOXO- 3,4- DIHIDROPIRIMIDIN-1-(2H)-IL) – 4 –FLUORO – 3 –HIDROXI - 4 – METILTETRAHIDROFURAN – 2- IL)) METOXI (FENOXI) FOSFORIL AMINO) PROPANOATO DE (S) – ISOPROPILO".

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 10, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-195602

El problema técnico consiste en la necesidad de proporcionar compuestos alternativos como inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de marzo de 2010, 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
D2	WO2008121634	"NUCLEOSIDE PHOSPHORAMIDATE PRODRUGS"	09/Octubre/2008
D3	Libro	Farmacia Remington	1995

El documento D2¹ divulga el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (Pág. 695, Ej. 25)

El documento D3² 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.

6.4. 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, el compuesto cristalino reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere al compuesto: “2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo cristalino representado por la fórmula Sp-4

1URL:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?>

CC=WO&NR=2008121634A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20081009&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

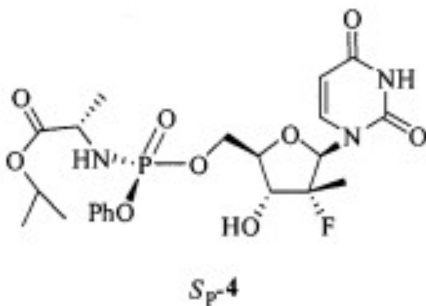
2 URL: A. R. Gennaro. “Remington Farmacia”. 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (Págs. 1912- 1920).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-195602



12.7"

que tiene reflexiones XRPD 2θ(°) a 6.1 y

Tabla 1

SOLICITUD	D2	D3
2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo cristalino	Compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (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(°) a 6.1 y 12.7	No 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 D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (Pág. 695, Ej. 25)

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

3 http://www.pcb.ub.edu/centredepateents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-195602

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento, consiste en que la presente solicitud revela de manera específica una forma cristalina del compuesto caracterizadas por su difractograma de rayos X que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a 6.1 y 12.7

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 el efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención es proporcionar una forma cristalina de 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo

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 diferentes formas cristalinas del compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo

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

Se observa que se obtuvo una nueva forma cristalina para el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo, sin embargo esto no corresponde a 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 no se demuestra las ventajas de la nueva forma cristalina del compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo reclamada en la actual solicitud, con respecto a la forma sólida del mismo compuesto divulgada en D2.

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 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-195602

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 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo 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 D2 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 (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 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo 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 D3, a la forma sólida del compuesto de fórmula II divulgada en D2, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina de 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo 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 a 5 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La(s) reivindicación(es) 6– 10 consiste(n) en procesos para preparar dichas formas cristalinas, los cuales corresponden a procedimientos generales de cristalización ampliamente conocidos en el estado de la técnica⁴, por lo tanto estas reivindicaciones

⁴ Ibíd. 2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-195602

tampoco se consideran inventivas.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual *“La forma 6 reivindicada presenta una serie de ventajas inesperadas que no se encuentran divulgadas en ninguno de los documentos del estado de la técnica”*, para lo cual presenta una comparación entre las formas cristalinas 1 y 6, argumentando además que las formas 2 a 5 se transforman en la forma 1 por lo cual no son formas sólidas cristalinas estables del compuesto. Estas comparaciones incluyen un resumen de las propiedades físicas de las Formas 1 y 6 en la que se observa que la Forma 6 corresponde a una forma no higroscópica, de elevado punto de fusión y físicamente estable al suspender en agua y someter prolongadamente a un ambiente acuoso; así como un estudio de la higroscopicidad de las Formas 1 y 6 indicando que la Forma 6 sufre un cambio de peso reversible menor a 0,5% y que no presenta deliquesencia ni alteraciones en su forma cristalina. De igual manera la solicitante anexa gráficas que demuestran la mayor estabilidad de la Forma 6 con respecto a la Forma 1, al ser sometidas a ambientes con humedad variable; se aclara a la solicitante que si bien la solicitante presenta las pruebas de una mayor estabilidad frente a la humedad de la Forma cristalina 6 con respecto a la Forma cristalina 1, dicho efecto es completamente esperado puesto que se conoce de acuerdo al estado de la técnica que la técnica del polimorfismo se utiliza para obtener compuestos cristalinos más estables que los compuestos amorfos ya conocidos en el estado de la técnica. Así mismo la solicitante no está comparando la Forma 6 reclamada con respecto a la forma amorfa conocida en el estado de la técnica, en su lugar la compara con la Forma cristalina 1 también desarrollada en la presente solicitud. De esta manera no se presenta evidencia del efecto técnico sorprendente otorgado por la Forma cristalina reclamada con respecto a los compuestos conocidos en el estado de la técnica. Igual análisis aplica para los datos en los cuales se demuestra una mayor estabilidad termodinámica presentada por la Forma cristalina 6.

En referencia al artículo científico *“Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement”* (Jones, W. et al., Mater. Res. Bull. (2006), 31: 875 -79) anexo por la solicitante y según el cual se argumenta que *“en general no es posible predecir de forma computacional el número de polimorfos observables incluso de las moléculas más sencillas”*, se aclara a la solicitante que si bien no es predecible de forma computacional la obtención del número de polimorfos observables, tampoco se puede considerar impredecible la obtención de una forma polimórfica de una molécula por cuanto el desarrollo de diferentes formas cristalinas y su caracterización corresponde a una práctica rutinaria utilizada con el fin de obtener compuestos que presenten mayor estabilidad aplicando técnicas que ya son conocidas en el estado de la técnica⁵.

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:

⁵ Ibíd. 2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-195602

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – DIOXO- 3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-1-(2H)-IL) – 4 –FLUORO – 3 –HIDROXI – 4 – METILTETRAHIDROFURAN – 2- IL)) METOXI (FENOXI) FOSFORIL AMINO) PROPANOATO DE (S) – ISOPROPILO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Gilead Pharmasett, 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 26 May 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, JCADENA@BC.COM.CO

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