

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

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. 33019 del 26 de mayo de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “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”, 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 10 de julio de 2014, con el No. 12-195602-00011-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto la sociedad solicitante GILEAD PHARMASSET LLC, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, el cual se resolvió el 18 de agosto de 2015 mediante Resolución No. 50410 confirmando la mencionada Resolución No. 33019 que deniega la patente.

TERCERO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 12 de noviembre de 2015 con el No. 12-195602-00016-0000, la sociedad interesada presentó solicitud de revocatoria directa de la Resolución 50410 del 18 de agosto de 2015, por la cual se confirma la decisión de denegar la patente, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La solicitante señala que “(...) en el texto de la solicitud se ha planteado claramente la necesidad de contar con una forma más estable 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, con el fin de mejorar sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas y, así, hacerlo más útil en el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (...) Teniendo en cuenta lo anterior en mente, y tal como se mencionó en el Recurso de Reposición anteriormente señalado, el solicitante logró desarrollar y restringir la invención a una forma cristalina particular del compuesto estudiado, lo cual manifiesta una serie de características y propiedades ventajosas e inesperadas (...) dichas propiedades sorprendentes surgen de la comparación técnica de la forma cristalina 6 con las características de la forma cristalina 1, la cual fue dada a conocer con anterioridad por el documento WO 2010/135569 (D1) (...) en el ejemplo 21 de la memoria descriptiva se revela que las formas 2 y 3 (forma 2 es un solvato del compuesto en diclorometano y forma 3 es un solvato del compuesto en cloroformo) se transforman en la forma 1 al ser aisladas. A su vez en el ejemplo 21 se evidencia que las formas 4 y 5 (forma 4 es un cristal obtenido a partir de acetonitrilo y la forma 5 es obtenido a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

partir del anisol) se transforman en la forma 1 después de una etapa de filtración. Consecuentemente es claro que únicamente las formas 1 y 6 del compuesto de la invención presentan una actividad aceptable y, por lo tanto, la comparación de sus características técnicas esenciales es válida para demostrar el aporte y avance en el campo técnico del polimorfo aquí reclamado”.

Con base en lo anterior la solicitante afirma que “(...) i) El polimorfo de la invención es una forma cristalina anhidra (...) vale la pena señalar que, de las 6 formas cristalinas sólidas del compuesto de la invención, sólo la forma 6 (objeto reclamado) cuenta con atributos físicos favorables que la definen como una forma cristalina físicamente estable. Asimismo, es conveniente mencionar que no todas las formas sólidas de los compuestos orgánicos son cristalinas (...) ii) La forma cristalina 6 de la invención exhibe un punto de fusión elevado superior a los 123 ° C en comparación con el punto de fusión de la forma 1 (...) iii) Finalmente la forma cristalina es no higroscópica y presenta resistencia a ambientes acuosos o húmedos. De acuerdo con las enseñanzas de la descripción, las muestras estudiadas de la Forma Cristalina 6 se mantuvieron estables independientemente de las condiciones de almacenamiento a las que fueron sometidas (...) De conformidad con lo anterior es completamente claro que la materia objeto de la presente invención exhibe propiedades inesperadas que la caracterizan y que no fueron ni enseñadas ni sugeridas en las referencias citadas (...)”.

En lo relacionado con el documento D2, la solicitante indica que “(...) las enseñanzas del documento D2 se limitan únicamente a divulgar la existencia de la molécula 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 llegar a hacer mención concreta sobre el análisis de sus formas amorfas o cristalinas (...) si bien la obtención de formas cristalinas (la acción de obtener como tal) es una de las estrategias más empleadas dentro el campo, de ninguna manera es evidente a partir del estado del arte la selección de cuál tipo de forma puede llegar a ser ventajosa en la formulación de algún principio activo. Particularmente D2 no proporciona ninguna instrucción específica para motivar la selección de la forma cristalina del compuesto de la invención, y por lo tanto, su obtención a partir de sus enseñanzas no constituye un resultado obvio o sugerido. (...)”

En cuanto a D3, la solicitante afirma que “(...) hace parte del conocimiento general de la persona versada en la materia pero no brinda elementos suficientes para que este pueda tener la certeza de la cristalinidad de un compuesto o de sus propiedades (...) sólo proporciona una guía general con respecto al polimorfismo, la existencia de los mismo y a los métodos para caracterizar las formas polimórfica, pero de ninguna manera permite que la persona versada en la materia prediga las eventuales formas polimórficas de un sólido particular así como sus características físico-químicas y propiedades especiales. De manera particular, me permito señalar que el documento D3 ni siquiera menciona o sugiere 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 (...) D3 no habla en ningún momento de un cambio favorable relacionado

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

con la forma cristalina seleccionada (...) no indica cómo se podría saber de antemano que un polimorfo tendrá mayor o menor punto de fusión o mayor o menor estabilidad que otro (...) Por lo tanto, al no existir ninguna indicación (específicamente en el documento D3) que conduzca a seleccionar específicamente una forma cristalina de un nuevo compuesto con potencial terapéutico para obtener una sustancia que realmente sirva como un ingrediente farmacéuticamente activo en una formulación, es claro que la obtención de polimorfos no es de ninguna manera evidente a partir del estado de la técnica (...) Consecuentemente, es claro que, a partir de las enseñanzas generales de D3, no es posible para la persona versada en la materia obtener una forma cristalina particular con ventajas favorables que sea de utilidad para resolver el problema planteado por la presente invención”.

Frente a la combinación de enseñanzas de D2 con D3, la solicitante argumenta que “(...) resulta claro que tal combinación de enseñanzas de D2 y D3 de ninguna manera podría resultar obvia o evidente para el técnico medianamente versado en la materia pues nada dentro del documento D3, ni en sus conocimientos generales del campo técnico le proporcionaría una expectativa razonable de que tal agrupación particular de enseñanzas de D2 lo conducirían a un sólido cristalino y mucho menos a un compuesto sólido cristalino que tuviera las propiedades físicas favorables y mejoradas (...)”.

En cuanto al desarrollo de formas cristalinas de compuestos particulares la solicitante insiste en que “(...) no todos los compuestos son cristalizables o muchos presentan cristales inestables que coexisten en la fase amorfa, por lo que se requiere de la inventiva del experimentador para conducir al sistema a producir una forma cristalina única y estable”. Para sostener tal afirmación, la solicitante cita los estudios de los investigadores Dr. Rolf Hilfiker, Dr. Joel Bernstein, Dr. Trevor Laird, Dr. Sridhar Desikan y colaboradores, de los cuales concluye que claramente no puede tenerse certeza de que existe más de una forma cristalina de un compuesto conocido, y mucho menos la manera de obtenerla, ni predecir su estabilidad.

Finalmente indica la solicitante que el análisis realizado por el examinador según la Resolución No. 50410 que confirma la negación de la patente solicitada, se encuentra enmarcada dentro de lo que en el ámbito de patentes se conoce como “análisis Ex post Facto” y la forma cristalina aquí reclamada no puede considerarse obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D2 y D3 citados.

CUARTO: Que de acuerdo con lo establecido por el artículo 93 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo “los actos administrativos deberán ser revocados por las mismas autoridades que los hayan expedido por sus inmediatos superiores jerárquicos o funcionales, de oficio o a solicitud de parte, en cualquiera de los siguientes casos:

1. Cuando sea manifiesta su oposición a la Constitución Política o a la ley.
2. Cuando no estén conformes con el interés público o social, o atenten contra él.
3. Cuando con ellos se cause agravio injustificado a una persona”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

Asimismo, se prevé en su artículo 94 que *“La revocación directa de los actos administrativos a solicitud de parte no procederá por la causal del numeral 1 del artículo anterior, cuando el peticionario haya interpuesto los recursos de que dichos actos sean susceptibles, ni en relación con los cuales haya operado la caducidad para su control judicial”*.

QUINTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver la solicitud de revocatoria directa interpuesta en los siguientes términos:

Cabe señalar nuevamente a la recurrente que las ventajas asociadas a la forma cristalina 6 reclamada, en comparación con las formas cristalinas 2 a 5, no se consideran sorprendentes para una persona normalmente versada en la materia puesto que 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 y su probabilidad de encontrarse en formas cristalinas ya era divulgada en D2 (pág. 9, ln 9, pág. 695, Ej. 25), y lo anterior, sumado a las enseñanzas de D3 donde ya se establece que diferentes polimorfos de una misma sustancia presentan comportamientos fisicoquímicos distintos, entre ellos la higroscopicidad, punto de fusión, estabilidad etc., la persona del oficio normalmente versada en la materia, como práctica habitual procedería aislar los diferentes polimorfos de un compuesto farmacéutico (tal como el 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 el fin de poderlos identificar (por técnicas como la difracción de rayos X) y determinar sus condiciones de obtención, con el fin de poderlos adaptar a las diferentes formas farmacéuticas. Por lo tanto, al comparar tales enseñanzas con lo revelado en la presente solicitud (en particular la forma cristalina 6, la cual exhibe un punto de fusión elevado, no es higroscópica y su estabilidad en ambientes acuosos o húmedos), se aprecia que a pesar de mostrar unas propiedades específicas, esta forma cristalina reivindicada muestra los mismos efectos técnicos revelados en D3, es decir un cambio de higroscopicidad, estabilidad y punto de fusión, algo que es de esperarse al obtenerse diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto farmacéutico.

Esta Oficina le indica a la solicitante que D2 se considera el documento del estado de la técnica más cercano a la invención y su relevancia radica en que divulga de manera específica la molécula 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, el cual puede encontrarse en forma cristalina (pág. 9, ln 9,pág.695, Ej.25); como es conocido por la persona del oficio medianamente versada en la materia la obtención de polimorfos para cualquier compuesto de tipo orgánico (aplicable para la molécula 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) se da con bastante frecuencia, siendo una práctica habitual como se establece enfáticamente en la anterioridad D3, motivo por el cual el preformulador debe hacer estudios rutinarios con el propósito de encontrar los polimorfos de fármacos que sean de gran importancia para la industria farmacéutica, porque las diversas formas polimórficas encontradas para un principio activo (aplicable 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

amino)propanoato de (S)-isopropilo), suelen presentar comportamientos fisicoquímicos diferentes en propiedades de interés en las formulaciones farmacéuticas como, por ejemplo, higroscopicidad, estabilidad térmica, dureza, la velocidad de solubilización, etc., hecho que el formulador o diseñador del producto debe conocer y para lo cual debió haber realizado las respectivas pruebas rutinarias, tal como se puede observar en D3, que permiten al preformulador seleccionar la forma polimórfica más adecuada de acuerdo al tipo de formulación que se pretende diseñar, sin que esto implique altura inventiva alguna.

Se aclara a la solicitante que D3 (Farmacia de Remington), es un documento válido para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que es uno de los libros más consultados por los químicos farmacéuticos, y es un fiel reflejo de los conocimientos de un técnico medio en este campo. Ahora, si bien es cierto que no menciona expresamente 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 y la forma cristalina reclamada, la relevancia de este libro de texto reside en que contiene las enseñanzas básicas que cualquier persona normalmente versada en la materia conoce con relación a la preformulación, donde se destaca la obligatoriedad de los estudios de polimorfismo para determinar la forma cristalina más adecuada para obtener materias primas aptas para la producción industrial de formas farmacéuticas que las contienen; por lo tanto, el libro de texto citado como D3, sí es relevante, pues contiene enseñanzas que desvirtúan el nivel inventivo del objeto reivindicado, de tal manera que una persona normalmente versada en la materia estaría en la obligación de determinar, mediante métodos usuales, la forma cristalina más adecuada 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 y producirla mediante procedimientos usuales de cristalización, que es lo que ocurre con la presente solicitud.

Por lo anterior se puede afirmar que el documento D3 le indica a la persona versada en la materia el camino para comprender que un compuesto puede presentar diferentes formas cristalinas que difieren en sus propiedades fisicoquímicas, tales como: la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad entre otras, y es además una práctica habitual en los estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen trabajos rigurosos, 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) los métodos de preparación de cada forma, (vi) el efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación, y una vez establecido que 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) presenta polimorfismo se aplican procedimientos a través de los cuales el preformulador puede preparar diversas formas cristalinas en cantidades más grandes para su evaluación y adecuarlas, para incorporarlas en las formas posológicas. Así, la recurrente falla al indicar que la persona versada en la materia no encontraría la sugerencia o motivación razonable para buscar las formas cristalinas del 2-(((S)-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino)propanoato de (S) – isopropilo), dado que contaba con la expectativa razonable de formular el compuesto en un sistema farmacéutico y por ende de la necesidad de adecuar las características fisicoquímicas del compuesto, dada la actividad del mismo y la necesidad de garantizar las propiedades farmacocinéticas requeridas para que alcance el sitio blanco o de acción.

Se reitera que en el estado de la técnica ya era conocido 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, su efecto farmacológico es el mismo que se menciona en la presente solicitud, así como la obligación de establecer la mejor forma polimórfica y caracterizarla mediante métodos usuales como son la difracción de rayos X, IR y el DSC como es establecido en D3

En cuanto al argumento de la solicitante relacionado con que *“no todos los compuestos son cristalizables o muchos presentan cristales inestables que coexisten en la fase amorfa, por lo que se requiere de la inventiva del experimentador para conducir al sistema a producir una forma cristalina única y estable”* y para sostener tal afirmación, la solicitante cita los estudios de los investigadores Dr. Rolf Hilfiker, Dr. Joel Bernstein, Dr Trevor Laird y Dr. Sridhar Desikan y colaboradores, de los cuales concluye que claramente no puede tenerse certeza de que existe más de una forma cristalina de un compuesto conocido, y mucho menos la manera de obtenerla, ni predecir su estabilidad, esta Oficina indica lo siguiente:

Es preciso aclarar que aunque la forma cristalina 6 no fuese posible de predecir, este solo hecho no la hace patentable, porque si bien no se conocía puesto que la anterioridad no menciona expresamente esta forma cristalina, su obtención no es fruto de una actividad creativa del hombre que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente, ya que el polimorfismo es una característica inherente a los compuestos, es su capacidad natural para ordenar sus moléculas en un modo muy regular y simétrico, dando lugar a diferentes formas cristalinas, por pruebas de ensayo-error (variando las condiciones de su entorno como presión, temperatura, secado, solvente, etc...) ¹, para después por trabajo de rutina caracterizarlas por métodos convencionales tales como difracción de rayos X, DSC entre otros y finalmente determinarles sus propiedades fisicoquímicas (tales como higroscopicidad, estabilidad, punto de fusión entre otras).

Esto indica que aunque la molécula sea capaz de modificar su hábito cristalino en respuesta a un proceso de síntesis, recristalización o cristalización, con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza física y química, su comportamiento cristalino no será objeto de inducción por propósito particular de un investigador, toda vez que si la naturaleza de la molécula no lo permitiera, simplemente no sería posible obtener otra forma cristalina. Ahora, si bien los parámetros de su obtención pueden ser controlables y modificables, el investigador no tiene control sobre el producto (en este caso la forma cristalina 6) que se

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

habrá de obtener y tampoco lo puede determinar como resultado de su actividad inventiva, concluyendo que no se puede afirmar que el investigador puede realizar un diseño cristalográfico por su actividad creativa, toda vez que el resultado de este control de variables dependerá única y exclusivamente de la naturaleza de la molécula.

De otra parte, tampoco se puede afirmar que la actividad creadora reside en el hecho de encontrar formas cristalinas (como en el caso de la forma cristalina 6 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), que no se habían reportado con anterioridad, porque el hecho de haberlas hallado no implica su incidencia directa al establecer un diseño de tipo matemático y físico creado y premeditado con el fin de reducir la entropía del estado sólido del mencionado compuesto y conseguir su cristalización en un ordenamiento específico, ya que como lo afirman autoridades en cristalografía como Mc Crone (1965)² *“en general, el número de formas conocidas para un compuesto dado, es proporcional al tiempo y dinero gastado en la investigación sobre aquel compuesto”* *“Todos los compuestos comunes (y elementos) muestran polimorfismo”*. Y en palabras de Buerger y Bloom (1937)³ *“el polimorfismo es una propiedad inherente del estado sólido y sólo se presenta bajo condiciones especiales”*. En 1951 Findlay señaló en su libro que *“el polimorfismo... es ahora reconocido como un hecho muy frecuente en verdad”*⁴.

Adicionalmente, este Despacho considera que si bien es cierto que el establecer ciertas condiciones para obtener formas polimórficas de particular interés requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método de preparación de cierta forma específica, también lo es que la especificación y control de factores como el solvente y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras, resultan ser destrezas básicas para cualquier formación en química⁵. Luego de obtener las diferentes formas cristalinas de un compuesto el investigador procede a identificarlas mediante técnicas del conocimiento común tales como el patrón de difracción de rayos X, IR, DSC para después, mediante un diseño experimental, determinar si sus propiedades difieren o no lo suficiente para alterar su comportamiento farmacéutico o biológico. Este trabajo es importante para establecer qué tipo de polimorfos hay que escoger para el desarrollo apropiado de formulaciones, con el fin de evitar, por ejemplo, la falta de uniformidad, mal aspecto, mala biodisponibilidad u otro tipo de transformaciones durante la molienda (u otros procedimientos de preparación que alteran las características físicas y biológicas) respuesta farmacológica inadecuada o mala estabilidad química entre otros, que son los problemas comunes y rutinarios que se presentan en la industria farmacéutica.

² Mc Crone WC (1965) In: Fox D. Labes MM, Weissenberg A (eds) Polymorphism in physics and chemistry of the organic solid state, vol.2. Interscience, New York, pág. 725 a 727.

³ Buerger MJ, Bloom MC (1937) Z Kristallogr 96:182-200.

⁴ Findlay AF (1951) The phase rule and its applications, 9th edition, Dover, New York, pág. 7-16.

⁵ Ibid 1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

También, si bien es cierto que no se podría brindar orientación sobre cuál de los polimorfos, es la mejor elección para un compuesto determinado, cuál presenta una propiedad en particular, en este caso mayor estabilidad, mayor punto de fusión y menor higroscopicidad, lo que se debe resaltar es que para el experto en la materia es rutinario preparar diferentes polimorfos y determinar por medio de ensayo-error cual es el más apropiado para una forma farmacéutica en particular. Además, si bien es cierto que no existen reglas que permitan predecir qué tipo de polimorfos o cuántos producirán una sustancia es porque precisamente este es un fenómeno aleatorio, que depende de las condiciones en que se preparan, como ya se explicó anteriormente.

Por todo lo anterior esta Oficina no comparte la opinión de la solicitante en lo referente a la existencia de altura inventiva en torno a la forma polimórfica 6 del compuesto -(((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) aquí reclamada, puesto que la persona medianamente versada en la materia estaría en la capacidad de desarrollarla sin la necesidad de dedicar esfuerzos considerables, sino simplemente aplicando los conocimientos básicos que el estado de la técnica ha establecido, en este caso la combinación de enseñanzas de D2 con D3.

Finalmente, es de anotar que el argumento de la recurrente en cuanto a la presunta retrospectividad del examen no es pertinente porque pasa por alto que los documentos citados en el trámite fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, pertenecen al mismo campo técnico de la invención: inhibidores del virus de la hepatitis C como el compuesto del ejemplo 25 (Pág. 695 de D2) y metodologías para el estudio de formas cristalinas de compuestos con aplicación farmacéutica y abordan el problema técnico, relacionado con el estudio y caracterización de formas sólidas alternativas para adecuar el principio activo a un sistema de formulación (divulgado en D3), los cuales en su conjunto, como ha sido demostrado a lo largo del trámite, sí permiten derivar de manera obvia la forma cristalina reclamada en la presente solicitud de invención.

Así las cosas, esta Oficina reitera que actuó conforme a derecho al confirmar la decisión de denegar la patente cuando resolvió el recurso de reposición interpuesto y, por lo tanto, no resulta procedente en esta instancia la revocatoria de la Resolución en cuestión.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9697

Por la cual se resuelve una solicitud de revocatoria directa

Rad. PCT/12-195602

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: No acceder a la solicitud de revocatoria directa de la Resolución No 50410 del 18 de agosto de 2015, mediante la cual se resolvió el recurso de reposición interpuesto por la sociedad solicitante, contra la decisión contenida en la Resolución N° 33019 del 26 de mayo de 2014, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la solicitante GILEAD PHARMASSET LLC, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por cuanto está agotada la Vía Gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 Feb 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA , notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Revisó: Ricardo Camacho Garcia
Aprobó: José Luis Londoño Fernández