

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15507

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-72748

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 25 de julio de 2006 con el N° 06-072748-00000-0000, por la sociedad Schering Corporation, a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIMORFOS CRISTALINOS DE UN LIGANDO RECEPTOR DE CXC-QUIMIOCINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US 2005/003414 del 28 de enero de 2005.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en concordancia con el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio N° 16433, notificado el 23 de diciembre de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud, en cuanto a la carencia de nivel inventivo, conforme lo establece el artículo 18 de la Decisión 486 anteriormente mencionada.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 06-072748-00006-0000 del 03 de mayo de 2011, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 8 (Fls. 264 y 265) que reemplazan 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 según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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 8 contenidas en los folios 264 y 265, 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: 15507

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-72748

6.1. Objeto de la invención.

El objeto de la invención consiste en proporcionar formas cristalinas del compuesto A (derivado de ciclobutenodiona), para tratar enfermedades intermediadas por CXC quimiocina.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de enero de 2004, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos anteriores a la fecha de reivindicación de prioridad, relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO02083624	3,4-di-substituted cyclobutene-1,2-diones as CXC-chemokine receptor ligands	24/10/2002
D2	Libro	Farmacia Remington	1985

El documento D1 (Fls. 212 a 220) enseña compuestos derivados de ciclobutenodiona de fórmula (I) sus sales o solvatos, composiciones farmacéuticas que los contienen y el uso de estos compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores CXC-quimioquina (Fls. 212, 213; portada y pág. 1).

El documento D2 (Fls. 221 a 224) divulga los principios básicos de polimorfismo y cristalización, técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados tales como los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO). Asimismo explica que la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación.

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*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15507

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-72748

hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende *"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 tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que, la reivindicación 1 está referida a: "Un polimorfo cristalino de un monohidrato de un compuesto A de la fórmula (ver Fl. 264) en la cual dicho polimorfo está seleccionado del grupo que consiste en: forma III que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene locaciones de pico características a 7.748, 18.349, 23.198 y 23.851 grados 2 θ ; y forma IV que exhibe un patrón de difracción de rayos que tiene locaciones de pico características a 11.46, 43.004, 44.097 y 50.107 grados 2 θ " (Fl. 264).

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

Al respecto la Dra. Sofia Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia(s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15507

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-72748

no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfos, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporción es una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de un compuesto conocido.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

- Determinación del estado de la técnica más cercano:

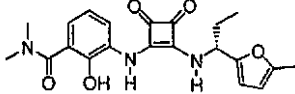
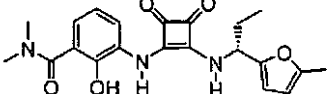
Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan formas hidratadas del compuesto A y principios generales sobre polimorfismo.

Ahora bien, en el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención definida en la reivindicación 1 y aquellas reveladas en el estado de la técnica:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15507
Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-72748

Características técnicas esenciales del objeto reivindicado	D1	D2
Compuesto A 	Compuesto: 	No menciona
Un polimorfo cristalino de un monohidrato del compuesto A, seleccionado de las formas III y IV	Polimorfos del compuesto Ej. 405, formas hidratadas	Polimorfismo en agentes farmacéuticos, con diferentes propiedades como la solubilidad y estabilidad

El documento D1 (Fls. 212 a 220) divulga una forma cristalina del compuesto A de la solicitud (Fl. 220, pág. 310, ej. 405); el compuesto puede estar en formas hidratadas que son equivalentes a las formas no hidratadas para el propósito de la invención (Fl. 217, pág. 70) que es obtener un compuesto y composiciones útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores de CXC-quimiocina, como son los desórdenes inflamatorios y tumorales (Fl. 213, pág. 1, 2).

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo que se divulga en el documento D1, consiste en que en la presente solicitud se especifican los valores de difracción de rayos X para el monohidrato de las formas III y IV del compuesto A.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo que se divulga en el documento D2, consiste en que no se establece el compuesto que sufre polimorfismo.

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

El efecto que logra tal diferencia es que se obtienen formas cristalinas del monohidrato del compuesto A con mayor estabilidad en relación con la forma anhidra.

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

Obtener formas cristalinas hidratadas alternativas del compuesto A que sean útiles en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades mediadas por receptores de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15507

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-72748

CXC-quimiocina y que tengan una mejor estabilidad.

- Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

Los datos aportados sobre la estabilidad para las formas III y IV del compuesto A frente a la forma anhidra del mismo, los cuales evidencian una mejor estabilidad de dichas formas polimórficas en relación con la forma anhidra, eran de esperarse puesto que precisamente lo que se busca con las formas polimórficas de un compuesto es estabilizar el compuesto para poder desarrollar un producto farmacéutico que cumpla con los requisitos normales de preformulación, entre ellos está la estabilidad. Tener en cuenta que es conocido por la persona del oficio normalmente versada en la materia que, en la formación de cristales, el ciclo termina hasta cuando solamente el polimorfo termodinámicamente más estable (menos soluble) permanezca.

De igual modo, la persona del oficio normalmente versada en la materia no emplearía formas polimórficas tan inestables que puedan obstaculizar el desarrollo adecuado de un producto farmacéutico. Cuando se ha determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas.

El disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal que debe ser monitoreada mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc., que aseguren uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado, como lo enseña D2 (Fls. 222 a 224, pág. 1913, 1915, 1916, pág. 2229).

Además, existía sugerencia o motivación suficiente en D1 para llegar a resolver el problema técnico planteado por la solicitud, relacionado con formas cristalinas alternativas del compuesto A, con un cambio en la estabilidad, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas hidratadas del compuesto A. Por otro lado, está divulgado en el documento D2 que para generar un cambio en la estabilidad de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo.

- Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas del monohidrato del compuesto A con la actividad deseada y cambios en la estabilidad puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 el compuesto A derivado de ciclobutenodiona puede estar en formas cristalinas alternativas con un patrón específico de difracción de rayos X y con la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15507

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-72748

En consecuencia, es obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2, con el fin de mejorar la estabilidad del compuesto A divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

De otro lado, se reitera que es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, que las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados incorporan los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO) y una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula.

Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X el cual puede ser muy útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas; en la industria farmacéutica se emplea para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos. De igual modo la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación¹.

Hay que tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto a una persona del oficio normalmente versada en la materia se le habría ocurrido hacer dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo que se requiera, y a una temperatura dada (Norris, 1924)².

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por los compuestos reivindicados en relación con los compuestos del arte anterior, la solución al el problema técnico es obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 1 y 8 y sus dependientes 2 a 7 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

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,

¹ AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp. 230-235.

² NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Mc. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.
Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15507

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-72748

RESUELVE:

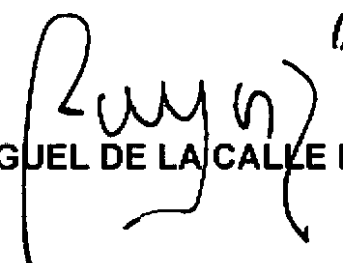
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "POLIMORFOS CRISTALINOS DE UN LIGANDO RECEPTOR DE CXC-QUIMIOCINA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución el doctor Carlos Reinaldo Olarte, en su calidad de apoderado de Schering Corporation, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 20 Mar 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE.
Diagonal 34 N° 5 - 28.
Bogotá D.C.

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓