

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

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 abril de 2013, con el N° 13-108961-00000-0000, por la sociedad LG Life Sciences Ltd., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "HIDRATO DE TARTRATO DE 1-{(2S)-2-AMINO-4-[2,4-BIS(TRIFLUOROMETIL)-5,8-DI-HIDROPIRIDO[3,4-*d*]PIRIMIDIN-7(6H)-IL]-4-OXOBUTIL}-5,5-DIFLUORO-PIPERIDIN-2-ONA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2011/008186 del 31 de octubre de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 671 el 15 de julio de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10462, notificado por fijación en lista el 26 de agosto de 2014, se requirió a el señor solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a la materia reclamada relacionada con usos, la falta de claridad de las reivindicaciones y la falta de nivel inventivo, de acuerdo con las exigencias de los artículos 14, 18 y 30 de la Decisión 486.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 13-108961-00005-0000 el 19 de noviembre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta nueva(s) reivindicación(es) 1 a 3 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), 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."*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

Que el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.”

La nueva reivindicación 1 no supera la objeción sobre falta de claridad y concisión, porque esta Superintendencia encuentra que la reivindicación 1 sigue caracterizando el hidrato por un contenido de agua que oscila en el rango entre 3.5 y 5.5%. Este contenido de agua se considera un resultado a alcanzar y no una característica técnica del producto reivindicado y por lo tanto no se considera en el examen de patentabilidad como un elemento técnico esencial. De igual forma, la solicitante insiste en caracterizar el 1.5 hidrato a través de 4 picos del difractograma XRD. Al respecto esta Oficina indicó que menos de diez picos del espectro de difracción de rayos X son insuficientes para caracterizar de manera inequívoca un sólido cristalino de un compuesto dado.

Al respecto, la solicitante manifestó en su respuesta que con base en la Figura 1 del capítulo descriptivo de la presente invención, los picos de XRD mencionados son los más representativos. Concluye la solicitante que los 6 picos presentados en la reivindicación 1 son suficientes para caracterizar el compuesto cristalino reivindicado.

En relación con los anteriores argumentos, esta Superintendencia reitera a la solicitante que conforme con el espectro de difracción de rayos X de la Figura 1 de la presente solicitud existen más de 6 picos de alta intensidad representativos del sólido reclamado, por lo cual se considera que hay una caracterización insuficiente del producto. Las razones para considerar necesaria una caracterización completa se fundamentan en lo expuesto en el Oficio 10462, mediante el cual se expuso a la solicitante que menos de diez picos del espectro de difracción de rayos X son insuficientes para caracterizar de manera inequívoca un sólido cristalino de un compuesto dado. Esto fue evidenciado por Bhattacharya¹ quien provee un gráfico (fig. 11) en el cual superpone los difractogramas XRPD de dos polimorfos de ibandronato sódico. A través de esto Bhattacharya *et al.*, demuestran que diferentes polimorfos de un mismo compuesto dado pueden compartir tres picos principales de XRPD. De acuerdo con Bhattacharya, alrededor de diez de los picos más fuertes del XRPD son necesarios para identificar una forma cristalina única.

En consecuencia, este Despacho considera que la solicitante hizo caso omiso a los

1. H.G. Brittain. “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009. Págs. 334 y 335.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

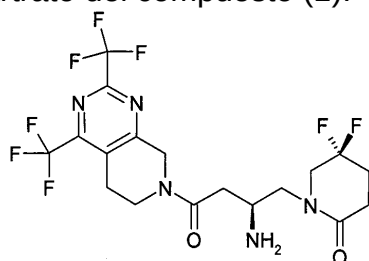
Rad. PCT/13-108961

requerimientos interpuestos en cuanto tiene que ver con la falta de claridad y concisión de la materia reivindicada, persistiendo en los mismos en el capítulo modificado.

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 3, 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 desarrollar y caracterizar las formas cristalinas de la sal de tartrato del compuesto (1):



(1)

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el 1,5 hidrato de la sal de tartrato del compuesto de fórmula (1).

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de noviembre 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	WO2006/104356	“Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibiting Compounds, Methods Of Preparing The Same, And Pharmaceutical Compositions Containing The Same As An Active Agent”	5/octubre/2006
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”	2009

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

El documento D1² divulga el compuesto 1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona (Pág. 146, ejemplo 83) y enseña que el mismo puede encontrarse en forma de sales de adición junto con el ácido tartárico (Págs. 7 y 8, Párr [63]).

El documento D2 enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (Págs 1 a 4, Tabla 2), la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Págs. 318 a 430).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

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 hidrato cristalino reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 está(n) referida(s) a: *“Un 1,5 hidrato de sal de tartrato de 1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona...” (Radicado N° 13-108961-00005-0000)*

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Un 1,5 hidrato de sal de tartrato de 1-{ (2S)-2-amino-4-[2,4-bis (trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido [3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona, caracterizado porque	Divulga el compuesto base 1- { (2S)-2-amino-4-[2,4-bis (trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido [3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona, enseña que el mismo puede encontrarse en forma de sales de adición, como la sal tartrato (Págs. 7 y 8).	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)

²<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20061005&CC=WO&NR=2006104356 A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

Los valores característicos del pico (2θ) en el difractograma de XRD son de 14.6, 15.4, 18, 20, 21, y 23°.	No lo divulga	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)
--	---------------	--

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 del estado de la técnica más cercano es D1 que enseña el compuesto 1-{ (2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona (Pág. 146, ejemplo 83), esta anterioridad indica que este agente puede encontrarse en forma de sales de adición junto con el ácido tartárico (Págs. 7 y 8, Párr [63]).

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

La solicitud se diferencia de D1 en que la anterioridad no establece que la sal tartrato del compuesto de fórmula (I) pueda encontrarse en forma de hidrato cristalino y no se especifican los parámetros del espectro de difracción de rayos X.

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

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina del solvatomorfo de la sal tartrato del compuesto 1-{ (2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona, consiste en mayor estabilidad térmica al comparar la forma I con la forma II, sin embargo no se realiza una comparación con relación al compuesto base conocido en el estado de la técnica por lo que no se puede afirmar que exista una mayor estabilidad de los solvatomorfos reivindicados.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en ¿cómo identificar los polimorfos del compuesto de fórmula (I) conforme a las enseñanzas de D1?.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

De acuerdo con el ejemplo de evaluación 8, en el que se evalúa la estabilidad térmica de la forma cristalina I y la forma cristalina II, se evidencia que los activos se mantienen estables hasta 8 semanas, momento en el cual la forma cristalina II comienza a convertirse en la forma cristalina I. Sin embargo, estos resultados no evidencian una ventaja o superioridad de la sal solvatomorfo reivindicada, toda vez que no existen estudios comparativos frente al compuesto base previamente divulgado en el estado de la técnica o en relación con la forma salina que igualmente se encuentra previamente sugerida. Del mismo modo, los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad intrínseca como lo es la estabilidad y no corresponden a una ventaja real frente al fármaco base para el cual se había develado previamente su utilidad inhibitoria contra la dipeptidil peptidasa-IV, siendo útil como agente para el tratamiento de la diabetes. En consecuencia, el 1.5 hidrato de la sal tartrato del compuesto 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona reivindicado se considera una forma sólida alternativa que conserva la misma actividad terapéutica reconocida para este activo y que carece de un efecto técnico inesperado.

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

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque además de ser un agente terapéutico conocido, de igual forma la anterioridad D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran resumidas en la Tabla 2 (Pág. 3), entre las que se encuentran la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Es conocido que estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son extremadamente interesantes para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico para el proceso de preformulación el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones más comunes entre los que se encuentre el anión tartrato (Pág. 79 y 80, Tabla 2). Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal, por las razones expuestas anteriormente. Las sales imparten propiedades particulares a los fármacos, y es sabido que los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente. De las muchas sales sintetizadas, la forma salina preferida se selecciona por los químicos farmacéuticos principalmente sobre una base práctica tal como: costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas más populares es ampliamente conocido⁴.

En consecuencia, la formación de de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en D2 (págs. 79 y 80), el cual divulga el anión tartrato como farmacéuticamente aceptable y uno de los preferidos en la industria farmacéutica. Igualmente, es conocido que una forma salina la mayor parte de las veces imparte mayor solubilidad en agua, es menos tóxica o disminuye la velocidad de disolución lo que podría beneficiar a los químicos y formuladores.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un solvatomorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

El documento D2 enseña que los hidratos representan un caso especial de solvatomorfos porque el agua no involucra aspectos relacionados con toxicidad. Por otro lado, el agua es el único disolvente que está presente en condiciones ambientales, y su absorción y posibles equilibrios entre las formas de hidrato representa una preocupación para el procesamiento, envasado, y almacenamiento. Para fines prácticos, por lo tanto, es importante determinar las estabildades relativas de los solvatomorfos de un mismo compuesto. Los estudios de estabilidad relativa para sistemas solvatomorfo no son diferentes de aquellos para los sistemas polimórficas anhidras, excepto que la actividad del disolvente debe ser tomada en cuenta (Pág. 241).

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un nuevo estado cristalino de la sal tartrato del compuesto 1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil) -5,5-difluoropiperidin-2-ona, que aunque no

⁴ Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

se encontraba divulgado el espectro de difracción de rayos X, esta nueva configuración se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud y que se discutió anteriormente.

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 polimorfismo y formación de sales revelados en D2, al compuesto 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión el solvatomorfo de la sal tartrato de la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

La reivindicación 2 reclama un procedimiento para preparar el 1.5 hidrato del tartrato de 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona:

Características esenciales	D1	D2
Un procedimiento para preparar el 1.5 hidrato del tartrato de 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona caracterizado porque: la sal de tartrato de 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona se recrystaliza a partir de solvente de agua, acetonitrilo/agua, etanol/agua, etanol/hexano o acetato de etilo/hexano	1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona (Pág. 146, ejemplo 83) e indica que el mismo puede encontrarse en forma de sales de adición junto con el ácido tartárico (Págs. 7 y 8, Párr [63]).	Enseña la utilidad de la formación de hidratos, las metodologías para la preparación de los mismos y las técnicas para su caracterización. (Págs. 79 y 121).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, porque D1 enseña el compuesto 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona, la anterioridad indica que es posible formar sales de adición ácido-base, donde dichas sales retienen la efectividad biológica, entre las sales preferidas se encuentra la sal de tartrato (Col. 9, líneas 20 a 30).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 consiste en que la anterioridad no divulga los procesos para obtener el solvato de la sal tartrato del activo de fórmula (I).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

El efecto que logra el proceso reivindicado consiste en la obtención de formas solvatomórficas alternativas la sal tartrato de 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo desarrollar procedimientos para obtener sólidos solvatomórficos de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona divulgado en D1.

Por su parte, el documento D2 divulga que los hidratos pueden exhibir polimorfismo, y que dichos hidratos pueden ser preparados de manera simple por recristalización a partir de agua, de una mezcla de solventes que contiene agua, o por suspensión del material anhidro en agua, o simplemente exponiendo un polvo anhidro a elevadas condiciones de humedad relativa puede en algunas ocasiones dar lugar a la formación de un hidrato, este documento proporciona ejemplos de cada uno de estos procesos (Pág.121). Igualmente, la anterioridad enseña que el agua es el solvente que forma el mayor número de sólidos tipo solvatomorfo y se ha estimado que aproximadamente un tercio de las sustancias con actividad biológica son capaces de formar hidratos cristalinos. El comportamiento de los hidratos se ha convertido en objeto de creciente atención en las últimas décadas, principalmente debido (directa o indirectamente) al impacto potencial de los hidratos en el proceso de desarrollo y en el desempeño de las formulaciones (Pág. 234). En consecuencia, la formación de hidratos no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, sino a la identificación de los posibles solvatomorfos de un sólido con la posterior caracterización de sus propiedades fisicoquímicas para establecer una aplicación farmacotécnica, y aunque el producto obtenido mediante el proceso reivindicado corresponde a una nueva configuración cristalina del hidrato del compuesto 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona, los cristales obtenidos son producto de un estudio de recristalización cuyo fundamento es ampliamente conocido, el cual es efectuado sobre la molécula y se basa en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada reteniendo parte del solvente formado el hidrato divulgado en la descripción.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada a la necesidad de obtener nuevas estructuras sólidas del compuesto 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil} -5,5-difluoropiperidin-2-ona utilizaría las técnicas de recristalización a partir de agua o mezclas acuosas para obtener solvatomorfos, con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino como el reivindicado. Por lo cual el proceso de las reivindicaciones 2 y 3 no tiene nivel inventivo.

En respuesta al requerimiento realizado por esta Oficina, la sociedad argumenta que el compuesto del ejemplo 83 de D1 se encuentra en forma de base libre y es un compuesto amina. La base libre es fácilmente degradada y por lo tanto su contenido decrece. Cuando esta

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

base libre es preparada, el producto crudo es concentrado al remover el solvente. Sin embargo, cuando el compuesto es preparado en a gran escala, toma un largo tiempo, concentrar el producto crudo. Como resultado, es muy complicado obtener el compuesto del Ejemplo 83 de D1 con una alta pureza debido al incremento del producto de degradación. Además, la base libre del Ejemplo 83 de D1 es difícil de cristalizar y tiene baja estabilidad térmica.

En relación con los anteriores argumentos esta Superintendencia encuentra que la tabla comparativa presentada por la solicitante en su respuesta evidencia una mayor estabilidad de la sal tartrato del compuesto 1- $\{(2S)-2\text{-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}\}$ -5,5-difluoropiperidin-2-ona con respecto a la base libre. Sin embargo, como se indicó en el examen de patentabilidad, es de esperarse que la formación de sales y solvatamorfos de un compuesto de lugar a la modificación de las propiedades fisicoquímicas de un agente farmacéutico. Como se indicó en el examen de patentabilidad, la persona versada en la materia encontraría motivación suficiente en el arte previo para identificar los polimorfos con mayor favorabilidad farmacotécnica del agente 1- $\{(2S)-2\text{-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}\}$ -5,5-difluoropiperidin-2-ona debido a que el documento D1 el cual indica su utilidad como inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV, siendo útil como agente para el tratamiento de la diabetes. Del mismo modo, el documento D2 da a conocer las ventajas de la preparación de hidratos y otras formas cristalinas de los agentes que exhiben alguna actividad, con la finalidad de modificar el desempeño de las formulaciones que los contienen (Pág. 234). El documento D2 establece que es una actividad común en la industria el identificar las formas solvatomórficas de un producto sólido con la finalidad de determinar sus propiedades fisicoquímicas, y aplicación farmacotécnica (Pág. 236).

Indica la solicitante que como se mencionó en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, en este campo técnico no existe una tendencia general par preferir el hidrato sobre el anhidro o viceversa, para el mejoramiento de la propiedades farmacéuticas incluyendo la estabilidad del medicamento, la propiedad higroscópica, etc. Específicamente, no podría ser anticipado entre cualquier forma concebible de un determinado medicamento, es decir, compuesto libre, sal, anhidro o hidrato, cuál podría exhibir estabilidad con la propiedad higroscópica que no cambia en función de la humedad a su alrededores, y entre hidratos, el número de hidratación más estable, tampoco puede ser predicho. Además, así el número de hidratación sea el mismo, sigue siendo impredecible qué forma de cristal será más estable.

Adicionalmente la solicitante presenta los documentos a los que denomina R1, R2 y R3 e indica que R1 menciona que la posibilidad de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto en particular, pero las condiciones necesarias para preparar polimorfos desconocidos, de ninguna manera son obvias, dado que no existen métodos sistemáticos comprensibles para determinar dichas condiciones. Además, en la actualidad se es totalmente ignorante con respecto a las propiedades que podrían esperar de un nuevo polimorfo que sea obtenido. Así entonces, es claro que la materia de invención revelada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva frente a las enseñanzas de los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

documentos D1 y D2 citados, toda vez que dichos documentos no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de la presente invención y por lo tanto, la materia objeto de protección no podría derivarse de manera obvia u evidente a partir de las enseñanzas de este documento.

Al respecto, esta Oficina reitera que a la luz del arte previo dado a conocer por este Despacho y de los documentos allegados por la misma, la identificación de solvatomorfos no se fundamenta en un diseño racional realizado por los inventores para lograr un compuesto particular que solucione un problema específico, toda vez que estamos de acuerdo en que no es posible prever las propiedades fisicoquímicas de un solvatomorfo, en consecuencia el objeto de la presente solicitud consiste en la identificación de los posibles solvatomorfos del compuesto tartrato del tartrato de 1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5-difluoropiperidin-2-ona, con la finalidad de determinar las propiedades fisicoquímicas de estos y con fundamento en ello proceder a establecer una posible aplicación farmacotécnica para los mismos. En el presente caso, el hallazgo realizado consiste en una mayor estabilidad sólido, lo cual como se ha indicado es una propiedad intrínseca que no puede impartirse a un sólido con fundamento en los conocimientos existentes, para generar una solución a un problema diseñada de manera lógica por la solicitante. Como se explicó, la materia reivindicada carece de nivel inventivo toda vez que los cristales obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula que se basa en la capacidad propia del compuesto para cristalizar en una estructura determinada reteniendo parte del solvente formando el hidrato divulgado en la descripción, lo cual de manera consecuente modifica las propiedades fisicoquímicas el sólido resultante lo que le puede generar ventajas farmacotécnicas.

Indica la solicitante que el capítulo descriptivo de la presente invención muestra con claridad los efectos ventajosos de la misma. El ejemplo 8 muestra que la forma cristalina I (1.5 hidrato) presenta mayor estabilidad térmica que la forma cristalina 11. Mientras que el Ejemplo 9, muestra que la forma cristalina I presenta una mayor densidad aparente que la forma cristalina 11, por lo tanto la forma cristalina 1, que presenta un menor índice de Carr puede ser fácilmente manipulado en el procesamiento de procesos. Dichos efectos mejorados con respecto al 1.5 hidrato de sal de tartrato del compuesto 1 son inesperados con base a los documentos D1 y D2. Por consiguiente, la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado.

En relación con los resultados del estudio presentado por la solicitante en el cual se evidencia una mayor estabilidad térmica y mayor densidad aparente de la forma cristalina I, se reitera a la solicitante que esto no se consideran un efecto inesperado o sorprendente ya que dichos resultados corresponden la determinación de propiedades del sólido obtenido. Del mismo modo, como se indicó en el análisis de nivel inventivo el comportamiento de los hidratos se ha convertido en objeto de creciente atención en las últimas décadas, principalmente debido (directa o indirectamente) al impacto potencial de los hidratos en el proceso de desarrollo y en el desempeño de las formulaciones (Pág. 234). Por otra parte, si

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

bien la solicitante identificó una aplicación farmacotécnica para la forma 1.5 hidrato obtenida, esto no representa evidencia de ventajas reales de dicho sólido, toda vez que no existe ningún efecto asociado a una mejora en las propiedades farmacológicas o en la actividad de dicho agente, más aun teniendo en cuenta que es conocido que las formas de hidrato la mayor parte de las veces son menos solubles en medio acuoso que su correspondiente forma anhidra según lo indica D2 (Pág. 79) lo que permite prever una menor posibilidad de formación de aglomerados y de crecimiento del tamaño de partículas, lo cual favorece la formación de formulaciones más estables.

Esta Superintendencia reitera que la presente solicitud carece de altura inventiva ya que como se indicó anteriormente la formación de solvatos no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, y aunque se trata de un nuevo estado cristalino correspondiente al 1.5 hidrato del tartrato de 1-{{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}}-5,5-difluoropiperidin-2-ona, los cristales obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad del compuesto para cristalizar en una estructura determinada y retener parte del solvente en su estructura.

Finalmente, este Despacho reitera que entiende que el polimorfismo es un campo de arduo estudio y desarrollo en la industria farmacéutica, tal como lo establece la literatura y también es cierto que solamente algunos polimorfos o solvatos presentan propiedades deseables. Sin embargo, en este caso particular el solvato reivindicado es el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador, consiste en determinar si el compuesto de la solicitud, puede existir en otras formas cristalinas mediante la aplicación de técnicas conocidas como las divulgadas en D2 (Pág. 121). Una vez que el preformulador establece que la molécula presenta diferentes formas cristalinas y es capaz de formar solvatos (polimorfismo) existen procedimientos con los cuales el preformulador puede prepararlos en cantidades mayores, en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas; sin embargo el establecimiento de estas condiciones de obtención resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en el área.

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:11320

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-108961

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “HIDRATO DE TARTRATO DE 1-((2S)-2-AMINO-4-[2,4-BIS(TRIFLUOROMETIL)-5,8-DI-HIDROPIRIDO[3,4-d]PIRIMIDIN-7(6H)-IL]-4-OXOBUTIL}-5,5-DIFLUORO-PIPERIDIN-2-ONA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) LG Life Sciences, Ltd., 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 13 Mar 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez