

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64622

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-108961

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 11320 del 13 de marzo de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "HIDRATO DE TARTRATO DE 1-((2S)-2-AMINO-4-[2,4-BIS(TRIFLUOROMETIL)-5,8-DI-HIDRATO[3,4-D]PIRIMIDIN-7(6H)-IL]-4-OXOBUTIL)-5,5-DIFLUORO-PIPERIDIN-2-ONA", 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 04 de mayo de 2015 con el N° 13-108961-00009-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad LG Life Sciences, Ltd. interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 3 reivindicaciones, presentado el 04 de mayo de 2015 con el N° 13-108961-00009-0000.

Señala a continuación que se incluyen 4 picos adicionales en el patrón de difracción de rayos X, con lo cual suman un total de 10.

Considera que el objeto de la solicitud queda claramente definido mediante el contenido de agua del hidrato reivindicado, porque no se define sólo por este, pero que no puede ser definido de otra manera y además puede ser medido sin ambigüedad por medios estándares conocidos en el campo técnico.

La recurrente afirma que en el radicado N° 13-108961-00005-0000 se presentó una tabla que, según su parecer, muestra que la sal tartrato es más estable que la base libre. Agrega que la base libre del Ej. 83 del documento D1 es difícil de cristalizar y tiene poca estabilidad térmica, que son propiedades que dificultan el desarrollo de una composición que la incluya.

Con respecto a la afirmación de esta Oficina según la cual resulta obvio para la persona normalmente versada en la materia preparar los hidratos u otras formas cristalinas de los compuestos activos con el fin de mejorar sus propiedades fisicoquímicas, la recurrente considera que no es posible afirmar que los hidratos presentan en general una estabilidad mayor que los no hidratos, ni se puede

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64622

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-108961

afirmar que la persona normalmente versada en la materia habría podido predecir las propiedades de un hidrato y de un no hidrato; para soportar lo cual presenta tres referencias. Resume la primera así: la referencia R1¹ confirma que las propiedades de las formas sólidas no pueden predecirse y deben ser determinadas experimentalmente, por lo cual no se puede predecir cuál forma (la base libre, el hidrato o el no hidrato), es más estable, ni el grado de hidratación. La referencia R2² se relaciona con el compuesto REV 5901 que es poco soluble en agua y la forma hidrato que es inestable, por lo cual se selecciona la forma libre. Agrega que la hidratación no mejora la solubilidad de la sal. Con respecto a la referencia R3³, afirma que se relaciona con una sal de ácido metanosulfónico que proporciona estabilidad y enseña que la forma no hidratada es más estable que la forma hidratada. A continuación concluye que las tres referencias son una prueba de que no es posible predecir las propiedades de un hidrato sin la experimentación requerida.

La recurrente sostiene que la afirmación de la resolución según la cual “(...) si 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 (...)”, es una apreciación personal del Examinador porque es imposible prever las propiedades de los hidratos y es contraria al hallazgo de esta solicitud según el cual la forma cristalina (I) (1 ½ hidrato) es más estable y tiene mayor densidad aparente que la forma (II) cristalina (½ hidrato).

Argumenta que las Oficinas de Patentes de Europa y de los Estados Unidos (US8859567) consideraron que una solicitud equivalente a esta cumplió los requisitos y concedieron las patentes respectivas, de donde asume que este hecho indica que la solicitud presentada es patentable también en este país.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Con respecto al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 3 reivindicaciones, presentado el 04 de mayo de 2015 con el N° 13-108961-00009-0000, esta Oficina considera que es procedente admitirlo para el estudio pertinente porque no amplía el objeto inicialmente presentado y se canceló la tasa respectiva.

En relación con el argumento de la recurrente según el cual se incluyen 4 picos adicionales en el patrón de difracción de rayos X, con lo cual suman un total de 10, esta Oficina aclara que se admiten, dado que estaban indicados dentro del PDRX

¹Joel Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon Press, Oxford, 2002, pp. 241-249.

²Abu T. M. Serajuddin, et. al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 75, No. 5, Mayo 1986, pp. 492-496.

³WO96039406 A1 (12 de Diciembre de 1996).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64622

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-108961

(Fig.) presentado en la solicitud inicial.

En cuanto tiene que ver con el argumento de la recurrente según el cual el objeto de la solicitud queda claramente definido mediante el contenido de agua del hidrato reivindicado, porque no se define sólo por este, pero que no puede ser definido de otra manera y además puede ser medido sin ambigüedad por medios estándares conocidos en el campo técnico, esta Oficina considera que hay una contradicción en las dos primeras afirmaciones. De otro lado, esta Oficina aclara que la objeción presentada en el examen sobre la falta de claridad es correcta y, de la misma manera, es correcto que la recurrente retire este aspecto de las reivindicaciones.

Con respecto al argumento de la recurrente según el cual en el radicado N° 13-108961-00005-0000 se presentó una tabla que, según su parecer, muestra que la sal tartrato es más estable que la base libre. Agrega que la base libre del Ej. 83 del documento D1 es difícil de cristalizar y tiene poca estabilidad térmica, que son propiedades que dificultan el desarrollo de una composición que la incluya; esta Oficina aclara que la Tabla citada muestra que partiendo de una base libre con una pureza de 96,2% y una sal tartrato de 98,6%, al cabo de 4 semanas la base libre tiene una pureza de 94,4% y la sal tartrato tiene una pureza de 97,8%, de donde sólo se puede concluir que la sal tartrato es ligeramente más estable, porque se parte de un producto más puro y por lo tanto al cabo de 4 semanas el producto sigue siendo ligeramente más puro (y por tanto ligeramente más estable) que la base libre.

La recurrente no está de acuerdo cuando esta Oficina afirma que resulta obvio para la persona normalmente versada en la materia preparar los hidratos u otras formas cristalinas de los compuestos activos con el fin de mejorar sus propiedades fisicoquímicas y la recurrente considera que no es posible afirmar que los hidratos presentan en general una estabilidad mayor que los no hidratos, ni se puede afirmar que la persona normalmente versada en la materia habría podido predecir las propiedades de un hidrato y de un no hidrato; para lo cual presenta tres referencias como soporte. Resume la primera así: R1 confirma que las propiedades de las formas sólidas no pueden predecirse y deben ser determinadas experimentalmente, por lo cual no se puede predecir cuál forma (la base libre, el hidrato o el no hidrato), es más estable, ni el grado de hidratación. La referencia R2 se relaciona con el compuesto REV 5901 que es poco soluble en agua y la forma hidrato que es inestable, por lo cual se selecciona la forma libre. Agrega que la hidratación no mejora la solubilidad de la sal. Con respecto a la referencia R3, afirma que se relaciona con una sal de ácido metanosulfónico que proporciona estabilidad y enseña que la forma no hidratada es más estable que la forma hidratada. A continuación concluye que las tres referencias son una prueba de que no es posible predecir las propiedades de un hidrato sin la experimentación requerida. Esta Oficina reitera que preparar los hidratos u otras formas cristalinas de los compuestos activos, buscando mejorar sus propiedades fisicoquímicas, está alcance de las habilidades ordinarias de la persona normalmente versada en la materia, como lo enseña el documento D2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64622

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-108961

De otro lado, si bien no es posible generalizar que los hidratos serán más estables que los no hidratos, el estado de la técnica enseña a la persona normalmente versada en la materia que la situación más usual es que la forma no-hidratada sea más soluble que la hidratada, como se sabe bien en el medio y lo presentan el documento D2 y los manuales de uso común⁴. En este orden de ideas, cristalizar, identificar y caracterizar las formas cristalinas hidratada y no hidratada reivindicadas y determinar mediante los ensayos acelerados (a 40 y a 60°C) de rutina cuál de ellas es la más estable; es decir determinar que la forma (I): (1 ½ hidrato) es más estable que la forma (II): (½ hidrato) y que la forma (III): no hidratada, es el resultado de las labores de rutina de la persona normalmente versada en la materia, tal como enseñan el documento D2 y los libros de texto de uso común⁵, según los cuales los protocolos previos al diseño de formulaciones de productos farmacéuticos de todo compuesto son métodos rutinarios de investigación, en los cuales se determina el número de polimorfos que puede formar el compuesto activo, su estabilidad, solubilidad y los diversos métodos de preparación de los productos comerciales finales, para los cuales el formulador debe elegir la forma cristalina de los compuestos activos y los excipientes que mantengan y aseguren la estabilidad física y química de las composiciones.

De manera que no se trata de que la persona normalmente versada en la materia habría podido predecir las propiedades del hidrato ni del no hidrato, sino de que está en capacidad de aplicar las actuales metodologías de elevada eficacia 'high-throughput' para la cristalización de compuestos, usando un gran número de condiciones experimentales de concentración, temperatura y tipo de disolvente; técnicas que se han desarrollado con el objetivo de aportar una herramienta de exploración rápida y económica y, en general, requieren el uso de métodos automatizados que permitan la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos que se realizan de manera sistemática, son parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado.⁶ Por tanto, y ante la ausencia de algún efecto realmente sorprendente para la persona normalmente versada en la materia, se considera que los cristales reivindicados no tienen nivel inventivo.

Con respecto a la referencia R1 esta Oficina reitera que efectivamente las propiedades de los cristales no son predecibles, lo cual no significa que determinarlas mediante las mediciones normales de laboratorio requiera de habilidades inventivas; se reitera además que está al alcance de la persona normalmente versada en la materia el cristalizar simultáneamente y muchas veces el compuesto, modificando la concentración, temperatura, tipo de solvente, etc., y

⁴Pharmaceutics: the science of dosage form design. Aulton, Michael E., 2da. Ed. Elsevier Ltd, Philadelphia, 2002. Pág. 145.

⁵GENNARO, A. R. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Págs. 230-235, 2221, 2222 y 2226-2234.

⁶EL FARMACÉUTICO. N°. 373, 1 abril 2007. Polimorfismo en la industria farmacéutica. R. Prohens y C. Puigjaner. Unitat de Química Fina. Serveis Cientifictècnics. Universitat de Barcelona. Pág. 62

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64622

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-108961

después de cristalizarlo, determinar sus propiedades (PDRX, solubilidad, estabilidad, higroscopicidad).

En relación con la referencia R2 que enseña el compuesto REV 5901 que es poco soluble en agua y la forma hidrato que es inestable, por lo cual se selecciona la forma libre, según el cual la hidratación no mejora la solubilidad de la sal, esta Oficina reitera que este resultado era de esperarse dado que el estado de la técnica enseña a la persona normalmente versada en la materia que la situación más usual es que la forma no-hidratada sea más soluble que la hidratada.

Con respecto a la referencia R3 que se relaciona con una sal de ácido metanosulfónico que proporciona estabilidad y enseña que la forma no hidratada es más estable que la forma hidratada, esta Oficina reitera que si bien no se puede predecir si una forma va a ser más estable que la otra, para la persona normalmente versada en la materia es obvio el cristalizar simultáneamente y muchas veces el compuesto, modificando en cada ocasión la concentración, temperatura, tipo de solvente, etc., y después determinar sus propiedades (PDRX, solubilidad, estabilidad, higroscopicidad). Por lo tanto, contrario a la conclusión de la recurrente según la cual por el hecho de que las tres referencias son una prueba de que no es posible predecir las propiedades de un hidrato sin la experimentación requerida el objeto de la solicitud es inventivo, esta Oficina aclara que estas referencias muestran que la presentación de los compuestos químicos en forma de hidratos y no hidratos es común en el campo técnico, que cada uno de ellos tiene propiedades diferentes y que la persona normalmente versada en la materia los prepara como parte de la rutina diaria; por lo cual las formas reivindicadas no tienen nivel inventivo.

En cuanto tiene que ver con el argumento de la recurrente según el cual no está de acuerdo con la afirmación de la resolución según la cual “(...) si 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 (...)”, dado que la considera una apreciación personal del Examinador; esta Oficina reitera que el efecto observado: es decir que una de las formas cristalinas es más estable que la otra, no es sorprendente, porque todos los cristales de un compuesto difieren entre sí en estas propiedades, como bien sabe la persona normalmente versada en la materia. De otro lado, es cierto que no hay evidencia de que se haya logrado alguna ventaja farmacológica, como efecto técnico. Se aclara además que, según la descripción, la forma cristalina (I) no mostró ningún cambio hasta la semana 8, pero la forma cristalina (II) se convirtió en la forma cristalina (I) en la semana 8 (Pág. 31), lo cual significa que esta es la forma metaestable del compuesto, la cual se forma espontáneamente, dado que es la que tiene menos energía potencial y este resultado no es un aporte a la técnica sino la consecuencia directa de la transformación a la forma más estable, a la cual tienden las demás formas y a la cual llega, finalmente, toda la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64622

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-108961

masa sólida del compuesto.

Finalmente, en cuanto se refiere al hecho de haberse concedido patente en otras Oficinas, tales como EPO y Estados Unidos (US8859567) para la misma invención que se estudia ahora y con relación al principio de independencia de las patentes, cabe traer a colación lo manifestado por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el sentido que *“El sistema de otorgamiento de patentes que se adoptó en la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas Competentes en cada País Miembro. Dicha actividad, que aunque de manera general se encuentra regulada por la normativa comunitaria, deja a salvo la mencionada independencia...”* (Proceso 51-IP-2008)

En este caso el Título II de la Decisión 486 denominado “De las patentes de invención” regula el procedimiento para la obtención de una patente y deja en cabeza de las Oficinas Nacionales Competentes el trámite de la solicitud y el correspondiente examen de patentabilidad.

Según lo expuesto por el Tribunal en el mencionado proceso, el hecho de concederse patente en otro país, miembro o no de la Comunidad Andina, *“no significa que indefectiblemente se deba conceder dicha patente de invención en otro País Miembro,...”*, puesto que son las Oficinas Competentes las que deben decidir sobre la patentabilidad *“sin estar atadas a lo decidido por otra Oficina de patentes”*.

También considera el Tribunal que la Oficina de patentes *“tiene la obligación en cada caso de hacer un análisis de patentabilidad de conformidad con la normativa vigente y teniendo en cuenta los aspectos y pruebas que obran en cada trámite...”*, lo que efectivamente se hizo en este caso.

En efecto, en el estado de la técnica se encontraron los documentos D1 y D2, de cuya combinación de enseñanzas aparece sugerido el objeto reivindicado, así: el documento D1 enseña el compuesto 1- $\{(2S)-2\text{-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil}-5,5\text{-difluoropiperidin-2-ona}$ (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]) y el documento D2 enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con propiedades fisicoquímicas diferentes (Págs. 1 a 4, Tabla 2), esta anterioridad da a conocer las diversas técnicas para la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías para su caracterización (Págs. 318 a 430). Y puesto que no hay evidencia de que un hidrato como el reivindicado proporcione alguna ventaja sobre los compuestos del estado de la técnica, para esta Oficina es claro que el hidrato reivindicado no tiene nivel inventivo.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64622

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-108961

impugnada.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 11320 del 13 de marzo de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad LG Life Sciences, Ltd., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez