

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79061

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-048110

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 en esta Superintendencia el 12 de mayo de 2009, con el N°. 09-48110-00000-0000, por la sociedad Kudos Pharmaceuticals Limited, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMA POLIMÓRFICA DE 4-[3-(4-CICLOPROPANCARBONIL-PIPERAZIN-1-CARBONIL)-4-FLUOROBENCIL]-2H-FTALAZIN-1-ONA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB2007/003888 del 15 de octubre de 2007.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 621 del 20 de octubre de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°. 11048 y notificado por fijación en lista el 22 de junio de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 152 a 157 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N°. 09-48110-00005-0000 del 18 de septiembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 6 (Fls. 167 y 168) 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 en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 6 contenidas en los folios 167 y 168, no cumplen 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 la necesidad de obtener una forma cristalina del compuesto 4-[3-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79061

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-048110

(4-ciclopropancarbonil-piperazin-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2h-ftalazin-1-ona que sea activa para inhibir la PARP, el cual se pretende solucionar mediante una forma cristalina específica del compuesto y composiciones que la contienen.

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 17 de Octubre de 2006.

Y, consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004080976	Phthalazinone Derivatives	23/Septiembre/2004
D2	Texto	Remington Farmacia	1985

El documento D1¹ divulga derivados de ftalazinona.

El documento D2² divulga métodos de cristalización y recristalización.

6.3. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma 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, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"El compuesto 4-[3-(4-ciclopropancarbonil-piperazin-1-carbonil)-4-fluoro-benzil]-2h-ftalazin-1-ona, como forma cristalina A, la cual está libre de solvente y tiene los siguientes picos característicos en una XRD de polvo..."* (Fl. 167).

En adelante, la expresión "compuesto 4-[3-(4-ciclopropancarbonil-piperazin-1-carbonil)-4-fluoro-benzil]-2h-ftalazin-1-ona" se reemplaza por "compuesto A". Y se reemplaza la expresión "patrón de

1

¹<https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP07824140&tab=main>

²19ª edición, Editorial Panamericana, 1985. Páginas 2226-2232

²http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79061
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-048110

difracción de rayos X en polvo” por sus siglas: PDRX.

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1		
Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
Compuesto A	Compuesto A	Otros Compuestos
en forma cristalina “A”	en otra forma	en forma cristalina
Caracterizada por picos específicos	No caracterizada por picos específicos	Caracterizada por picos específicos
	(pág.74, Ej. 9, Compuesto 168)	(todo el documento)

El examen de nivel inventivo del producto reivindicado se realizó mediante el método problema solución (ver: Papathoma “Patenting Polymorphs at the European Patent Office³”), posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del examen de patentabilidad de polimorfos.

Según el método, el estado de la técnica más cercano es el documento que divulga el mismo compuesto, bien sea un cristal de forma diferente o una forma no definida.

Ahora bien, según la Dra. Papathoma, en el caso de los polimorfos, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: la necesidad de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido, que logra el mismo efecto técnico; u obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que tenga una propiedad mejorada o diferente (ej. biodisponibilidad, estabilidad, etc.).

De igual forma, señala que es conocido que: (a) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, reactividad, y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución), (b) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (c) 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: (a) el polimorfo reivindicado logra un efecto inesperado en relación con el que se reportaba en el estado de la técnica más cercano o (b)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79061

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-048110

la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de un compuesto conocido.

Hechas las anteriores precisiones, esta Oficina realizó el examen de nivel inventivo, bajo los criterios mencionados, de la forma siguiente:

La reivindicación 1 menciona: Compuesto cristalino caracterizado por algunos de los picos principales de su PDRX.

1. Determinación el estado de la técnica más cercano

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto A (4-[3-(4-ciclopropancarbonil-piperazin-1-carbonil)-4-fluoro-benzil]-2h-ftalazin-1-ona) en estado sólido y enseña que este compuesto tiene actividad farmacológica para inhibir la PARP.

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

La diferencia entre la forma sólida cristalina de la reivindicación 1 y la forma sólida cristalina del documento D1 consiste en su estructura interna, la cual se manifiesta por su patrón de difracción de rayos X tal se define en la reivindicación 1, mas es claro para la persona versada en la materia que el compuesto reivindicado en esta solicitud es el mismo compuesto A que se había dado a conocer en el documento D1.

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

No hay evidencia, según lo expuesto en la descripción de la presente solicitud, de que el incluir las características diferenciales del cristal reivindicado, es decir su estructura interna característica, la cual se manifiesta por su patrón de difracción de rayos X tal se define en la reivindicación 1, proporcionen algún efecto técnico, con respecto al que ya proporcionaba la forma sólida cristalina del compuesto A que se había dado a conocer en el documento D1.

Se puede hacer la anterior afirmación, dado que los ejemplos expuestos en la descripción de la presente solicitud tan solo presentan que el compuesto de la solicitud estudiada en su "forma A" inhibe la PARP.

De manera que el polimorfo reivindicado no parece haber logrado algún efecto técnico que sea inesperado, para la persona normalmente conocedora de la materia, en relación con el que se reportaba en el estado de la técnica más cercano que es el documento D1, sino que el efecto técnico observado era de esperarse dado que la práctica rutinaria era suficiente para encontrar que la "forma A" de la solicitud estudiada es capaz de inhibir la PARP.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79061

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-048110

4. Definición del problema técnico objetivo, con base en el estado de la técnica más cercano

Por tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿Cómo obtener una forma cristalina alternativa del compuesto A, que se había dado a conocer en el documento D1, para lograr cristales del compuesto A que tengan la actividad farmacológica de inhibir la PARP?"

5. Verificación de si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado y si la solución estaba al alcance de la persona normalmente conocedora de la materia

La solicitud presenta el patrón de difracción de rayos X para la forma cristalina A del compuesto A reivindicada, y afirma en la memoria descriptiva que esta forma cristalina A del compuesto A tiene, además, actividad farmacológica de inhibir la PARP.

Sin embargo, ésta información no permite inferir razonablemente a la persona versada en la materia que la estructura interna característica de la forma cristalina A reivindicada la cual se manifiesta por su patrón de difracción de rayos X conlleve necesariamente a una actividad farmacológica diferente de la de inhibir la PARP de los medicamentos preparados con el mismo ya que así lo afirma la memoria descriptiva. Lo anterior, teniendo en cuenta, que el documento D1 da a conocer que en el estado de la técnica ya se había logrado recuperar este compuesto en estado sólido, es decir en forma cristalina, aunque en su momento no se haya reportado su patrón de difracción de rayos X.

En conclusión no es posible afirmar que el problema técnico objetivo fue resuelto de alguna manera original porque la solución a la necesidad de obtener una forma cristalina alternativa del compuesto A (que se había dado a conocer en el documento D1) presentada en esta solicitud, mediante la modificación del sólido del compuesto A revelado en el documento D1, se solucionó de la misma manera que se había solucionado en el estado de la técnica, tal como se divulga en el documento D2 el cual enseña que el polimorfismo se observa como producto de una tarea rutinaria realizada por el formulador campo farmacéutico, y aclara que de no realizarse esta labor podrían presentarse casos de inestabilidad o falta de efectividad de los medicamentos preparados con las diversas estructuras cristalinas (polimorfos) que es capaz de formar un compuesto farmacéutico, puesto que los procesos normales de elaboración de los medicamentos (compresión, pulverización o mezcla con algunos excipientes) pueden dar lugar a que un polimorfo se transforme en otro. Además el documento D2 indica que los estudios de preformulación incluyen rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y como parte de esta rutina se investigan: (a) la cantidad de polimorfos que pueden llegar a conformarse, (b) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos y (c) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Pág. 1913).

Adicionalmente, el documento D2 señala que las diferentes formas cristalinas de un compuesto pueden tener diversas propiedades, tales como solubilidad, estabilidad y velocidad de disolución,

Página 5 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79061

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-048110

entre otras.

En conclusión, la solicitud presenta que el cristal del compuesto A es una forma alternativa al sólido que se da a conocer en el documento D1, dado que no tiene alguna ventaja sobre él, porque tiene la misma actividad, es decir la de inhibir PARP.

6. Evaluación de si para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz del estado de la técnica más cercano y del estado de la técnica en general, hubiera sido obvio solucionar el problema técnico objetivo de la forma en que lo resuelve por la invención reivindicada

Considerando que es conocido en el estado de la técnica que los polimorfos son resultado de los diferentes arreglos estructurales dentro del cristal de una misma molécula, la persona versada en la materia, frente al conocimiento de lo que se divulga en el documento D1 que enseña la existencia previa del compuesto A y su actividad para inhibir PARP, estaría motivada por las enseñanzas del documento D2 para determinar, como parte de su trabajo de rutina, la presencia de polimorfos del compuesto A, la cantidad de polimorfos que pueden llegar a formarse, el grado de estabilidad de cada polimorfo, su solubilidad y el método de preparación de cada uno.

Es claro entonces que la identificación del nuevo polimorfo reivindicado es obvia para la persona versada dado que la molécula había sido sintetizada y se conocían sus características físicas y químicas y su actividad farmacológica, de manera que la identificación de la forma cristalina alternativa reivindicada caracterizada mediante su patrón de difracción de rayos X, no es un avance técnico respecto al compuesto A enseñado en el documento D1.

Por otro lado, la descripción no contiene algún resultado que pruebe que la forma cristalina A del compuesto A haya logrado alguna ventaja o efecto realmente inesperado en comparación con la forma sólida que se da a conocer en el documento D1; esto es, algún ensayo que demuestre que medicamentos preparados con la forma cristalina A del compuesto A sean más efectivos que los del estado de la técnica.

En ese orden de ideas, la forma cristalina A del compuesto A, reivindicada en esta solicitud, es nueva, dado que su patrón de difracción de rayos X no había sido reportado, pero, como se explicó, visto que deriva de manera obvia del estado de la técnica vigente en la fecha de presentación de la solicitud sobre la cual se reivindica el derecho de prioridad, es decir los conocimientos revelados en los documentos D1 y D2, se infiere que la forma cristalina A del compuesto A que aquí se reivindica, es obvia para la persona versada en la materia y, en consecuencia no tiene nivel inventivo.

Se observó que para la persona normalmente conocedora de la materia hubiera sido obvio solucionar el problema técnico objetivo de la forma en que lo resuelve la invención reivindicada, dado que el estado de la técnica más cercano que es el documento D1 da a conocer que estos derivados de ftalazinona tienen actividad para inhibir PARP y el estado de la técnica en general representado por el documento D2 da a conocer formas cristalinas de compuestos y métodos para

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79061

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-048110

obtenerlas y motiva a hacer purificaciones consecutivas por medio de más recrystalizaciones con solventes apropiados para obtener cristales estables.

Dado que la reivindicación dependiente 2 no presenta alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

La composición de la reivindicación 6, que se caracteriza porque contiene un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, no tiene nivel inventivo, dado que aquellas no tienen nivel inventivo.

El método de las reivindicaciones 3 a 5 que consiste en tratar el compuesto inicial con solvente, luego con agua, secar y recrystalizar es obvio para la persona versada en la materia, dado que el documento D2 enseña el método para obtener cristales que consiste en tratar el compuesto inicial con solvente, luego con agua, secar y recrystalizar; lo cual motiva a hacer purificaciones consecutivas de los compuestos por medio de más recrystalizaciones, con solventes apropiados, para obtener cristales estables. Además, considerando que no hay evidencia de que el método reivindicado proporcione algún efecto técnico que sea sorprendente para la persona versada en la materia, este se considera obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Se reitera a la solicitante que se aceptó para examen el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 167 a 168 y el examen confirmó la falta de nivel inventivo, según se había comunicado previamente mediante el requerimiento presentado de acuerdo con el Artículo 45.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, el documento D2 da a conocer que es una técnica de rutina el realizar la recrystalización y eliminar el exceso de solvente del cristal. De manera que este efecto es un resultado que esperaría con certeza la persona versada en la materia y, en consecuencia, ante la ausencia de un efecto inesperado para la persona versada en la materia, el cristal reivindicado en esta solicitud y su método de obtención no tienen nivel inventivo.

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: 79061

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-048110

RESUELVE:

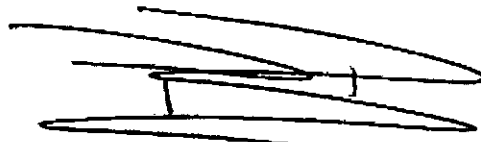
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMA POLIMÓRFICA DE 4-[3-(4-CICLOPROPANCARBONIL-PIPERAZIN-1-CARBONIL)-4-FLUORO-BENZIL]-2H-FTALAZIN-1-ONA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Kudos Pharmaceuticals Limited, 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 Dic 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

cavelier@cavelier.com

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca ✓

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓

Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓