

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55932

Ref. Expediente N° 15268581

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 10 de noviembre de 2015, con el N° 15268581, por SIGNAL PHARMACEUTICALS,LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS, PROCESO Y FORMAS SÓLIDAS RELACIONADOS CON 1-ETIL-7-(2-METIL-6-(1H-1, 2,4-TRIAZOL-3-IL) PIRIDIN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA ", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2014/034301 del 16 de abril de 2014.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 762 el 31 de mayo de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 3192, notificado el 06 de marzo de 2017, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara(n) respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 15268581 el 02 de junio de 2017, respondió oportunamente el requerimiento formulado

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 N° 55932

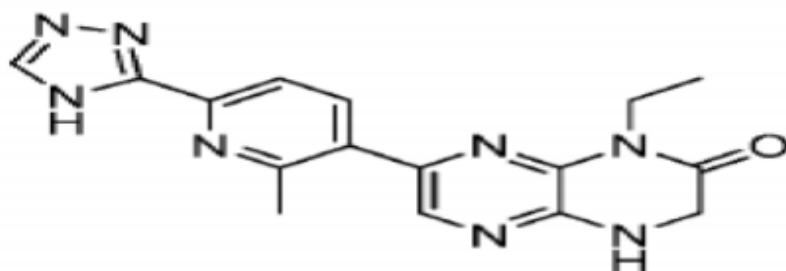
Ref. Expediente N° 15268581

SEXTO: Que en el presente caso la(s) reivindicación(es) 1 a 23 incluida(s) en el radicado bajo el N° 15268581 del 02 de junio de 2017, no cumple(n) los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar nuevos moduladores de cinasas en particular de proteínas mTOR.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/4985, C07D 471/04, A61K 9/20.

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 la cual se invoca prioridad, es decir, el 17 de abril de 2013 y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1 ¹	WO2011053518	METHODS OF SYNTHESIS AND PURIFICATION OF HETEROARYL COMPOUNDS	05/Mayo/2011

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20110505&CC=WO&NR=2011053518A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55932

Ref. Expediente N° 15268581

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2 ²	Libro	POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS	2009

El documento D1 divulga el compuesto 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1, 2, 4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (Pág. 97 Ej. 12).

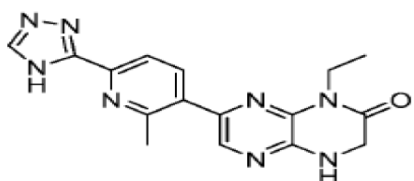
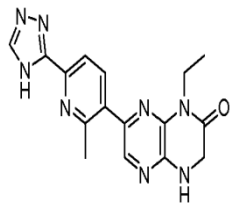
El documento D2 divulga diferentes procesos de obtención y caracterización de sales cristalinas y polimorfos así como las ventajas técnicas asociadas a dichas formas cristalinas (Págs. 88 a 93, 318 y 436 a 473)

3. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma de cristal del compuesto 1.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una forma de cristal del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en aproximadamente 8.0, 9.8, 12.0, 15.9, 17.4, 17.9, 21.9, 22.3, 25.2 y 27.1 °2θ.	Ejemplo 12  (Pág. 97)	Divulga las ventajas del polimorfismo en el desarrollo de fármacos y su influencia en diversos parámetros relacionados con formulación y biodisponibilidad del fármaco como son la solubilidad y la velocidad de disolución (Capítulo 1, Pág. 2; Capítulo 12, Págs. 436 a 473) Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo (Págs. 318)

² Britain H.G Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Second Edition. Informa healthcare. Págs. 88 a 93, 318 y 436 a 473.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55932

Ref. Expediente N° 15268581

El documento D1 divulga el compuesto 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1, 2, 4-triazol-3-il) piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (Pág. 97 Ej. 12) útil como modulador de cinasas en particular de proteínas mTOR.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1, consiste en que la presente solicitud revela de manera específica una forma cristalina del compuesto caracterizada por su difractograma de rayos X que tiene reflexiones XRPD 2θ a 8.0, 9.8, 12.0, 15.9, 17.4, 17.9, 21.9, 22.3, 25.2 y 27.1

El efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención consiste en que proporciona un compuesto con actividad moduladora de quinasas.

Por lo tanto el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así “cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para proporcionar un compuesto alternativo útil como modulador de cinasas con propiedades físicas diferentes.

Sin embargo, la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto presentan propiedades fisicoquímicas diferentes tales como la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad (Capítulo 12, Págs. 436 a 473) y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1, 2, 4-triazol-3-il) piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona), presenta polimorfismo existen procedimientos mediante los cuales la persona versada en la materia, puede adecuar estas formas cristalinas, en diversas formas posológicas.

También, es conocido en el campo técnico que los polimorfos corresponden a diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en el documento D1 ya se divulga una forma sólida del compuesto de fórmula I y que en el documento D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico; esta persona, tiene suficiente motivación para utilizar los métodos revelados en D2 para obtener las formas polimórficas de la molécula en cuestión como una práctica rutinaria en el campo farmacéutico dentro de la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto conocido.

Asimismo, esta Oficina aclara que aun cuando en la descripción respecto las propiedades físicas de las formas sólidas que *“ciertas formas sólidas se caracterizan por sus propiedades físicas, por ejemplo, estabilidad, solubilidad y tasas de disolución,*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55932

Ref. Expediente N° 15268581

apropiadas para formas de dosificación farmacéuticas y terapéuticas. Más aún, mientras que no se desea estar limitado por ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por sus propiedades físicas (por ejemplo, densidad, capacidad de compresión, dureza, morfología, escisión, pegajosidad, solubilidad, captación de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física, y estabilidad química) que afectan los procesos particulares (por ejemplo, rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezclado, tableteado, capacidad de flujo, disolución, formulación y liofilización) que hacen ciertas formas sólidas adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida.”; Esta Oficina encuentra que no existe evidencia de dichas propiedades presentadas por las formas cristalinas reclamadas, dado que en la descripción se enuncia que las composiciones farmacéuticas mencionadas pueden prepararse a partir de las diferentes formas cristalinas obtenidas pero las pruebas de biodisponibilidad se realizan comparando tabletas de alta resistencia con tabletas de baja resistencia, sin que se evidencie mediante pruebas comparativas que determinada forma cristalina presente propiedades mejoradas de tipo farmacológico, farmacotécnico o farmacocinético con respecto a la forma amorfa.

Por otro lado, de las pruebas de estabilidad presentadas se puede inferir que las formas B, C y E en presencia de acetonitrilo migran a la forma A, observándose mayor estabilidad en la forma A frente a las otras (B, C y E); sin embargo, no se presentan resultados que permitan confirmar la presencia de un efecto inesperado por parte de la forma cristalina A, respecto al compuesto ya conocido en el estado de la técnica. De tal manera, no es posible afirmar que la identificación de la forma cristalina reclamada, en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, el hecho de identificar la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico inesperado y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica; adicionalmente, no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1, 2, 4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona con respecto a la forma sólida (amorfa) del mismo compuesto conocido con anterioridad que permita confirmar, un efecto técnico inesperado, por cuanto los resultados allegados solo se refieren a la comparación entre las diferentes formas cristalinas reclamadas, sin incluir o tomar en cuenta la forma amorfa del compuesto ya conocido. En consecuencia, este Despacho considera que el efecto presentado por la forma cristalina reclamada es esperado puesto que ya es conocido en el estado de la técnica las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas distintas presentadas por las formas cristalinas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55932

Ref. Expediente N° 15268581

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos sobre el polimorfismo revelados en el documento D2, a la forma sólida del compuesto 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1, 2, 4-triazol-3-il) piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona divulgada en el documento D1, para establecer la existencia de la forma cristalina tal como la reivindicada y de esta forma llegar al objeto de la reivindicación 1 por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 23 no presentan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual *“llegar al polimorfismo intencional es más difícil, dado que requiere la investigación propuesta de las condiciones para obtener diferentes cristales de las mismas especies”* y que *“Estamos en la etapa donde la habilidad para predecir el polimorfismo de una molécula es desconocida”* se aclara que ya existe en el estado de la técnica tal como se evidencia en el documento D2 la información que permita a la persona versada en la materia desarrollar los diferentes métodos que conllevan a la preparación de una forma polimórfica de un compuesto que ya es conocido según lo divulgado en el documento D1.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual *“de forma sorprendente, la forma sólida reivindicada presenta una serie de características fisicoquímicas que resultan ventajosas respecto al compuesto amorfo que se enseña en el documento D1”*, haciendo referencia a que estas ventajas consisten en mayor estabilidad, menor propensión a la oxidación y degradación y menor higroscopicidad, y que las formas cristalinas reclamadas presentan ventajas de tipo farmacotécnico como son la cohesión y la capacidad de flujo mejoradas así como menor riesgo de descomposición, se aclara que no se presenta evidencia suficiente que permita concluir que dichas propiedades se mejoran en la preparación de una forma farmacéutica del compuesto cristalino, en comparación con la forma farmacéutica equivalente del compuesto amorfo, por cuanto en las pruebas comparativas presentadas en la descripción, el parámetro variable son las proporciones y naturaleza de los excipientes, más no una comparación entre la forma amorfa y las formas cristalinas reclamadas.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: **“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS, PROCESO Y FORMAS SÓLIDAS RELACIONADOS CON 1-ETIL-7-(2-METIL-6-(1H-1, 2,4-TRIAZOL-3-IL) PIRIDIN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA”**.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55932

Ref. Expediente N° 15268581

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,

RESUELVE

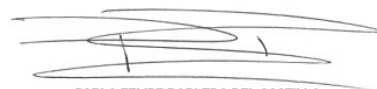
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMULACIONES FARMACÉUTICAS, PROCESO Y FORMAS SÓLIDAS RELACIONADOS CON 1-ETIL-7-(2-METIL-6-(1H-1, 2,4-TRIAZOL-3-IL) PIRIDIN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a SIGNAL PHARMACEUTICALS,LLC, 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., a los 11 de septiembre de 2017

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55932

Ref. Expediente N° 15268581