

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

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 diciembre de 2015, con el N° 15293617, por AMGEN INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PROCESOS DE FABRICACIÓN Y FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE MDM2”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2014/041594 del 9 de junio 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° 16635, notificado por fijación en lista el 23 de noviembre 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 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° 15293617 el 5 de abril de 2018 respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó aclaraciones, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo

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 35, contenidas en el radicado 15293617 del 31 de agosto de 2017, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

Objeto de la invención

El problema técnico se refiere a la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento de varios cánceres.

Para solucionar este problema la solicitud proporciona el compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (Compuesto AMG 232) en sus formas cristalinas, procesos para obtenerlas y compuestos intermedios.

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 10 de junio de 2013.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de la solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20110319378	"Piperidinone derivatives as MDM2 inhibitors for the treatment of cancer"	29 de diciembre de 2011
D2	US8003790	"Salt of proline derivative, solvate thereof, and production method Thereof"	23 de Agosto de 2011
D3	WO2011035159	"Aryl sulphone derivatives as calcium channel blockers"	24 de marzo de 2011

D1¹ enseña compuestos que son inhibidores MDM2 inhibitors que son útiles como agentes terapéuticos, particularmente para el tratamiento de cánceres. La solicitud también se relaciona con composiciones que contienen un inhibidor MDM2 (resumen).

D2² enseña 3-((2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil)tiazolidina útil como un inhibidor IV dipeptidil peptidasa, y una estructura cristalina reproducible y un método para producirla que tiene propiedades superiores de estabilidad e higroscopicidad (resumen).

¹<https://www.google.com.co/patents/US20110319378?hl=es&dq=WO2011153509&cl=en>

²<https://www.google.com.co/patents/US8003790?dq=US8003790&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjp-YfhijqUAhXKOSYKHdAJBX4Q6AEIIDA>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

D3³ enseña el procedimiento para la síntesis de derivados 2-(isopropilsulfonyl) por reacción con el ácido isopropilsulfónico (Ejs 5 y 6).

Unidad de invención (Art 25, D 486)

El objeto de la solicitud no mantiene el principio de unidad de invención, considerando que el compuesto base (Compuesto AMG 232, reivindicación 1), que es común a las reivindicaciones, está divulgado en el documento D1. Por lo tanto, hay seis grupos inventivos:

- (1) Compuesto AMG 232. Reivindicaciones 1 a 6.
- (2) Compuesto AMG 232 derivado DABCO. Reivindicaciones 7 a 9.
- (3) Compuestos intermedios: la sal naftalen sulfonato y su solvato tolueno. Reivindicaciones 10 a 13.
- (4) Compuesto ácido propil sulfónico. Reivindicaciones 14 a 16.
- (5) Proceso para producir el Compuesto AMG 232, su solvato tolueno. Reivindicaciones 17 a 28.
- (6) Proceso para producir el Compuesto AMG 232 derivado DABCO. Reivindicaciones 29 a 35.

Examen de Nivel Inventivo (Art 18, D 486)

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.”*

La reivindicación 1 consiste en: *“Un compuesto (...)”* (Pág 1 del Radicado 15293617 del 31 de agosto de 2017).

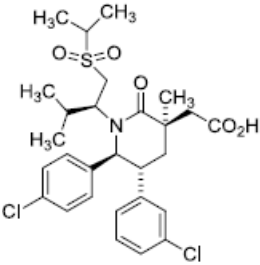
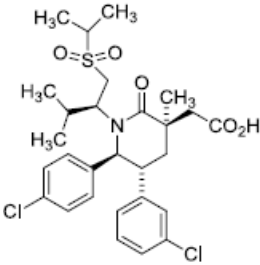
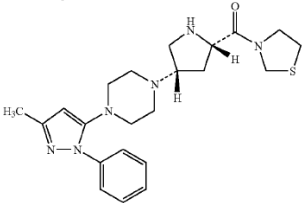
³https://patentscope.wipo.int/search/docservicepdf_pct/id00000013346482/PAMPH/WO2011035159.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

Comparación con el Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto 	Compuesto  (Pág 311, Ej 362)	Compuesto  (Col 1)

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga el compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)- 6-(4-clorofenil)-1-((S)- 1-(isopropilsulfonyl)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (Pág 311, Ej 362).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en que el compuesto se encuentra en un estado cristalino que se caracteriza por algunos picos del PDRX.

No hay evidencia de que la forma cristalina mencionada proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D1, puesto que el compuesto del documento D1 ya presenta actividad para el tratamiento de cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en D1 para proporcionar el mismo compuesto en estados cristalinos alternativos.

El documento D2 divulga un compuesto que se encuentra en forma de una estructura cristalina reproducible y un método para producirla que tiene propiedades superiores de estabilidad e higroscopicidad. Además, enseña las sales del ácido naftalen-1-sulfónico y naftalen-2-sulfónico (Col 2, líneas 34 a 40) y da a conocer a la persona versada que el compuesto puede ser obtenido, por ejemplo, adicionando el compuesto a una solución acuosa o cualquier base y extractando la mezcla con un solvente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

hidrocarburo (benceno, tolueno (Col 5, líneas 32 a 39), etanol o propanol (Col 4, línea 20)).

De manera que, ante la ausencia de algún efecto técnico sorprendente, la persona normalmente versada en la materia, partiendo del compuesto que se da a conocer en el documento D1, estaría en la capacidad de cristalizarlo, tal como se enseña en el documento D2, logrando de esta manera los cristales que se reivindican.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 – 6 no presentan alguna característica adicional que haga inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco son inventivas.

Grupos (2) y (6):

El compuesto 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO) que se encuentra en estado cristalino de las reivindicaciones 7 a 9 no tiene nivel inventivo, considerando el examen precedente, dado que D1 enseña el compuesto base, y el 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO) es conocido porque forma un complejo cristalino estable con H₂O₂ que es útil como un equivalente del oxidante H₂O₂ anhidro⁴, y es un oxidante alternativo a los que se mencionan en el proceso del estado de la técnica (D1, esquema 3). De la misma manera, el proceso de las reivindicaciones 29 a 35, que consiste tan sólo en poner en contacto el compuesto de D1 con el DABCO y retirarlo, no tiene nivel inventivo.

Grupo (3):

La sal del ácido naftalen-sulfónico de las reivindicaciones 10 a 13, cristalizada en tolueno, no tiene nivel inventivo, considerando el examen precedente, dado que D1 enseña el compuesto y D2 enseña el tolueno como solvente de cristalización, y teniendo en cuenta que el compuesto en estado cristalino no presenta efecto técnico sorprendente.

⁴<https://www.alfa.com/es/catalog/A14003/> Forms crystalline complexes with organolithium compounds: *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3276 (1965), which show enhanced reactivity, e.g. in the high yield α -metallation of thioanisole by *n*-BuLi: *J. Org. Chem.*, **31**, 4097 (1966).

Forms a stable crystalline complex with H₂O₂, useful as an equivalent to "anhydrous" H₂O₂: reaction with TMS chloride gives bis(TMS) peroxide, a useful OH⁺-equivalent, e.g. in the conversion of aryllithiums to phenols: *Synthesis*, 633 (1986).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

Grupo (4):

El compuesto ácido propil sulfónico de las reivindicaciones 14 a 16 es bien conocido, como se presenta, por ejemplo en D3, que enseña el procedimiento para la síntesis de derivados 2-(isopropilsulfonyl) por reacción con el ácido isopropilsulfónico (Ejs 5 y 6). De manera que las reivindicaciones de este grupo no tienen nivel inventivo.

Grupo (5):

De la misma manera, el proceso de las reivindicaciones 17 a 28, que consiste tan sólo en poner en contacto el compuesto de D1 con el tolueno enseñado en D2, no tiene nivel inventivo.

El solicitante sostiene que *“no se entiende por qué se objeta la unidad de invención a posteriori indicando que el compuesto es revelado en D1 sin objetarse la novedad del compuesto.”* Agrega que *“la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, publicado por su Despacho, en las páginas 188 y 189, la novedad de los polimorfos debe evaluarse de la siguiente manera: “Examen de novedad. El examen de novedad debe realizarse así: 1. Identificar y listar las características técnicas esenciales del polimorfo...”* Afirma que *“el examinador no ha llevado a cabo los pasos determinados y no ha objetado la novedad de la presente solicitud, no es posible objetar la unidad de invención a posteriori...”*

Esta Oficina considera que el objeto de la solicitud no es “un polimorfo”, como afirma el solicitante; sino que es un compuesto, como se afirma en las reivindicaciones, compuesto que está caracterizado por su forma externa, pero que es conocido por su estructura química y por su actividad anticancerígena. Y dado precisamente que la característica que comparten todas las reivindicaciones es el compuesto AMG 232, que no es nuevo, se concluye que esta no es el elemento técnico especial que une a los diversos grupos y por lo tanto no hay unidad de invención.

El solicitante argumenta que *“(...) el problema objetivo propuesto por el examinador ya incluye una dirección hacia la solución reivindicada, por cuanto ya incluye el aspecto del compuesto reivindicado que se encuentra en una forma diferente respecto al compuesto del Ejemplo 362 de D1. Sin embargo, el problema objetivo debe ser formulado sin dirección alguna hacia la solución reivindicada.”*

Esta Oficina aclara que el problema técnico objetivo que se define en este examen no *“incluye una dirección hacia la solución reivindicada”*. Sino que, contrario a ello, el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

problema técnico objetivo se definió con base en la información proporcionada en la solicitud. Ahora bien, debido a la ausencia de efecto técnico proporcionado por el compuesto reivindicado, respecto al efecto que logra el compuesto del estado de la técnica (Ej 362 de D1), es claro que se trata de un compuesto alternativo, es decir que, si bien presenta características físicas diferentes, logra lo mismo que lograba aquel, es decir, ser activo contra el cáncer.

El solicitante sostiene que *“(…) una persona normalmente versada en la materia no se vería necesariamente motivada a buscar formas alternativas, tal como la forma cristalina reivindicada de la reivindicación 1. Incluso, asumiendo arguyendo, que la persona medianamente versada en la materia se hubiese visto motivada a buscar alternativas, tales como formas cristalinas, es altamente impredecible si tales formas alternativas serían adecuadas para preparar una composición farmacéutica destinada a la administración a pacientes con cáncer.”*

Esta Oficina aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, es claro que la persona normalmente versada en la materia estaría interesada en investigar otras formas alternativas. Respecto a su afirmación según la cual *“es altamente impredecible si tales formas alternativas serían adecuadas para preparar una composición ... destinada a ... pacientes con cáncer.”*, esta Oficina aclara que el examen de nivel inventivo no se basa en si era o no impredecible, sino en el hecho de que estuviese o no al alcance de las habilidades normales de la persona versada, esto es de ensayar simultáneamente con varios solventes y en diversas condiciones de temperatura, velocidades de agitación y enfriamiento... Y dado, que no sólo las formas cristalinas así obtenidas, sino también la forma amorfa del estado de la técnica, son activas contra el cáncer, se infiere que no hay evidencia de efecto técnico sorprendente, por lo cual las formas cristalinas de esta solicitud son obvias y, en consecuencia, no tienen nivel inventivo.

El solicitante afirma que *“(…) por ejemplo ... el descubrimiento de una segunda forma polimórfica de Norvir después de que el producto recibió la aprobación de la FDA. (véase Chemburkar et al., Org. Process Res. Dev. 4, 413 (2000) ... La segunda forma polimórfica resultó ser “mucho menos soluble en los disolventes usados para la formulación ... Este descubrimiento causó problemas significativos de fabricación para Abbott y lo puso “en una crisis de mercado”. Por consiguiente, el solicitante sostiene que no es predecible si una forma particular, tal como una forma cristalina, tiene propiedades ventajosas sobre una forma amorfa y cuál de varias formas cristalinas posibles es deseable.”*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

Esta Oficina aclara que el ejemplo del segundo cristal de Norvir, si presentara un efecto sorprendente sobre el primero, posiblemente sería patentable. Se reitera que no se trata de si “es predecible una forma cristalina” o no lo es; porque es claro que la persona versada no tiene la capacidad para adivinar cuáles serán las diversas formas en las que cristalizará el compuesto. Se trata de que para que una forma cristalina se pueda considerar inventiva, debe ser en sí un aporte al estado de la técnica, no una forma más, entre otras, de un compuesto que finalmente va a tener la misma actividad terapéutica.

El solicitante argumenta que *“no sólo es actualmente imposible predecir si una forma cristalina particular será o no adecuada para la administración y/o fabricación de una composición farmacéutica, sino que además no existen métodos o procedimientos estándar para identificar formas polimórficas.”* A continuación, agrega que *“El solicitante describe en la memoria descriptiva una multitud de experimentos diseñados individualmente y que eran necesarios para identificar una forma de fabricar y usar posteriormente la forma polimórfica específica de AMG 232 reivindicada”*

Esta Oficina reitera que no se trata de que se pueda “predecir” si una forma cristalina será o no adecuada para una composición farmacéutica. Se reitera que, para que la forma cristalina reivindicada se pueda considerar inventiva, debe ser en sí un aporte al estado de la técnica, no una forma más, entre otras, de un compuesto que finalmente va a tener la misma actividad terapéutica. Respecto a que en la descripción se mencionan muchos ensayos de cómo obtener el cristal de AMG 232 reivindicado, este hecho no es indicio de nivel inventivo, porque, en el estado actual de la técnica, es posible realizar miles de estos ensayos simultáneamente, con muestras muy pequeñas, por tal razón y, ante la ausencia de efecto técnico sorprendente, los cristales de esta solicitud son obvios y, en consecuencia, no tienen nivel inventivo. Además, en este orden de ideas, “En los últimos años, se han introducido nuevas 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. Estas técnicas 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”.⁵ Por tanto, y ante la ausencia de algún efecto realmente sorprendente

⁵EL FARMACÉUTICO. N°. 373, 1 abril 2007. Polimorfismo en la industria farmacéutica. R. Prohens y C. Puigjaner. Unitat de Química Fina. Serveis Científicotècnics. Universitat de Barcelona. Pág. 62.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

para la persona versada, se considera que el compuesto en la forma reivindicada no tiene nivel inventivo.

El solicitante afirma que *“Las reivindicaciones 10 y 13 recitan sales de naftil sulfonato de AMG 232. Estos compuestos no se revelan ni se sugieren por D1 o D2. Tal como ha mencionado recientemente uno de los inventores, el Dr. Sebastien Caille ... se encontró de forma sorprendente que la sal de naftil sulfonato es un ‘guardián’ de pureza eficiente, que ayuda a mejorar la pureza final de la sustancia farmacéutica (ver diapositiva 12... anexa)”*.

Esta Oficina reitera que la sal del ácido naftalen-sulfónico de las reivindicaciones 10 a 13, cristalizada en tolueno, no tiene nivel inventivo, considerando el examen del compuesto en estado cristalino, dado que D1 enseña el compuesto y D2 enseña el tolueno como solvente de cristalización, y teniendo en cuenta que el compuesto en estado cristalino no presenta efecto técnico sorprendente.

El solicitante argumenta que *“Las reivindicaciones 14-16 recitan una sal de sulfinato de calcio y procedimientos para hacer la misma. La sal de sulfinato de calcio no se describe ni se sugiere por D3. Adicionalmente, como explicó el Dr. Caille, los solicitantes descubrieron sorprendentemente que, bajo condiciones anhidras y temperaturas por encima de 120°C, el isopropil sulfinato de calcio, y no, por ejemplo, el derivado de magnesio, produce la sulfona deseada como producto de reacción predominante... el dihidrato de isopropilsulfinato de calcio, al contrario que el ácido sulfinico libre, es estable en condiciones de secado azeotrópico, lo que permite la exclusión de agua durante la reacción con el intermedio OXOS y, por consiguiente, la formación predominante del intermedio de sulfona deseado ”*.

Esta Oficina aclara que D3 enseña el procedimiento para la síntesis de derivados 2-(isopropilsulfonil) por reacción con el ácido isopropilsulfónico (Ejs 5 y 6). Ahora bien, elegir la sal de calcio en lugar de la sal de magnesio porque es el producto predominante y porque es estable en las condiciones de secado, está al alcance de las habilidades normales de la persona versada, por lo cual no es evidencia de nivel inventivo.

El solicitante pide *“expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486”*.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617

Esta Oficina considera que no es posible acceder a tal solicitud dado que la fecha de publicación de esta solicitud fue el 31 de mayo de 2016 y en el Art 2 de la Resolución 3719 del 2 de febrero de 2015 se estableció que no se presentarán más requerimientos en virtud del Art 45 de la D 486 si han transcurrido más de 18 meses después de que la solicitud haya sido publicada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “COMPUESTO AMG 232 (INHIBIDOR DE MDM2 QUE ES ÚTIL PARA TRATAR VARIOS TIPOS DE CÁNCER) EN FORMA CRISTALINA Y SUS PROCESOS DE FABRICACIÓN”.

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 “COMPUESTO AMG 232 (INHIBIDOR DE MDM2 QUE ES ÚTIL PARA TRATAR VARIOS TIPOS DE CÁNCER) EN FORMA CRISTALINA Y SUS PROCESOS DE FABRICACIÓN”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a AMGEN INC., 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

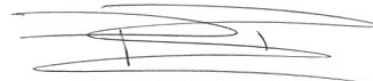
NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 14 de junio de 2018

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41611

Ref. Expediente N° 15293617


PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

