

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 15854

Ref. Expediente N° 15302585

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 21 de diciembre de 2015, con el N° 15 302585 0000 0000, por GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “POLIMORFOS CRISTALINOS DE LA BASE LIBRE DE 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)METOXI)BENZALDEHÍDO”, que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2015/014589 del 5 de febrero de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 765 el 30 de junio de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 11313, notificado el 21 de septiembre de 2018, 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° 15302585 el 19 de diciembre de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 3 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último 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 industria*”.

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 3 incluidas en el radicado bajo el N° 15302585 del 19 de diciembre de 2018, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:



Ref. Expediente N° 15302585

6.1 Objeto de la invención

El problema técnico planteado consiste en la necesidad de una forma cristalina del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, que sea estable, se fabrique de forma reproducible y tenga propiedades fisicoquímicas favorables para su uso como agente terapéutico.

Para resolver este problema técnico, la solicitud proporciona un ansolvato cristalino del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído.

6.2 Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de febrero de 2014, que corresponde a la fecha de prioridad.

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	WO2013102142	“Substituted Benzaldehyde Compounds and Methods for their Use in Increasing Tissue Oxygenation”	4 de julio de 2013
D2	El farmacéutico	“Polimorfismo en la Industria Farmacéutica”	01 de abril de 2007

El documento D1¹ divulga compuestos de benzaldehído sustituidos y sus análogos respectivos, en el tratamiento de desórdenes de procesos biológicos asociados a la hemoglobina, como expresión de hemoglobina S (HbS) (Resumen).

El documento D2² divulga cómo las metodologías de alta eficiencia (high-throughput) en la cristalización de compuestos, constituyen una simplificación introducida a las actividades de rutina para conocer las propiedades cristalinas de los sólidos, como el polimorfismo.

6.3 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 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”.*

En el presente caso, el ansolvato cristalino reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“Un ansolvato cristalino del Compuesto 1 (...)”* (Radicado N° 15302585 del 19 de diciembre de 2018).

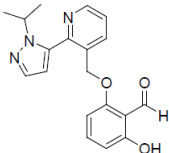
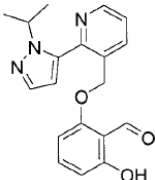
¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013102142A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20130704&DB=&locale=en_EP

². Polimorfismo en la industria farmacéutica. R. Prohens y C. Puigjaner. EL FARMACÉUTICO, 2007. N°. 373, Pág. 62.

Ref. Expediente N° 15302585

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

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un ansolvato cristalino del Compuesto 1:  Compuesto 1	 Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67	Metodologías de elevada eficacia “highthroughput” para la cristalización de compuestos, usando un gran número de condiciones experimentales de concentración, temperatura y tipo de disolvente; son una herramienta de exploración rápida y económica y, en general, son métodos automatizados que permiten la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos que se realizan de manera sistemática y son parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado.
Forma II	Sólido de color amarillo claro de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67	
Picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2θ (cada uno ±0.2 °2θ)	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (s,1H), 10.40 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d,J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.8 Hz,1H), 6.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (s,2H), 4.67 (sep, J = 6.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J =6.6 Hz, 6H). Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un sólido de color amarillo claro de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67); en el tratamiento de desórdenes de procesos biológicos asociados a la hemoglobina, como expresión de hemoglobina S (HbS) (Resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que la solicitud divulga la forma cristalina que es el ansolvato que presenta los picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2θ (cada uno ±0.2 °2θ).

No hay evidencia de que dicha forma cristalina, de tales picos de difracción de rayos X proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el compuesto de D1.

Ref. Expediente N° 15302585

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener una alternativa cristalina de la forma sólida conocida en D1?

Sin embargo, el documento D2 enseña que el fenómeno de polimorfismo se produce bajo condiciones experimentales (temperatura, tipo de disolvente, velocidad de evaporación o de enfriamiento), que resultan en una amplia gama de posibilidades; por lo que se usan metodologías de elevada eficacia (highthroughput), que permiten una exploración rápida y económica. Además indica que mediante la aplicación de dichos métodos automatizados se simplifica la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos, a tal punto que la obtención de polimorfos se consideraría parte de la rutina en las fases tempranas del desarrollo de un principio activo (Pág. 62).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas del documento D2 y la experimentación de rutina con diversas condiciones de temperatura y tipo de disolvente, en la obtención del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Adicionalmente se encuentra ampliamente divulgado por el estado de la técnica que de acuerdo a los conocimientos en termodinámica, los sólidos amorfos poseen una menor estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar³, por lo que dado que el compuesto químico se conoce en D1 y que el cristal reivindicado no proporciona un efecto técnico que sea sorprendente, se infiere que es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

6.4 Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que “(...) el documento D1 no divulga la forma II reclamada en la presente solicitud, sino solamente hace mención a la forma de sintetizar el compuesto 1 en los ejemplos 17 y 18, sin mostrar en algún punto datos de una forma cristalina del mismo. (...)”.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, la afectación del nivel inventivo de la presente solicitud se hace a la luz de los documentos D1 y D2 analizados en conjunto y no por separado, por lo que uniendo los conocimientos divulgados en estos documentos se llega de forma obvia al objeto de la presente solicitud.

En referencia al argumento del solicitante, según el cual él “(...) encontró de manera sorprendente que la Forma II no muestra cambios polimórficos, absorción de agua o

³ file:///C:/Users/ogonzalez/Downloads/30513.pdf “Methods of amorphization and investigation of the amorphous state” TOMA’Z EINFALT, ODON PLANINSEK, KLEMEN HROVAT. Acta Pharm. 63 (2013) 305–334.

Ref. Expediente N° 15302585

degradación a 25°C/60% de humedad relativa ("RH") durante 2 años (,) (...) que la Forma II no muestra absorción de agua, degradación o cambio polimórfico a 40°C/75% de HR durante 6 meses (...) que la Forma II puede fabricarse más fácilmente que la Forma N, (...), y (que) contrario a lo afirmado por la Examinadora, es evidente que la forma II del compuesto I presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos u otros cristales. ”.

Se aclara que el solicitante no demuestra que la Forma II, resuelva de manera inesperada algún problema técnico porque las propiedades expuestas por el solicitante, relativas a una eficacia farmacéutica superior como menor propensión a aglomerarse o mayor fluidez que el material N, no tienen un soporte con resultados que permitan validarlas para que hubieran sido consideradas en el estudio de la presente solicitud.

Las propiedades citadas por el solicitante no son un avance en el estado de la técnica, ya que otras formas cristalinas, e incluso la base libre amorfa, son también estables a 25°C/60% HR (ver Descripción de la solicitud radicado N° 15302585 del 14 de noviembre de 2018, Pág. 56, Párrafo 2). Por otro lado, las condiciones de 40°C/75% de HR, son condiciones experimentales en estudios de estabilidad, que son una actividad de rutina para la persona versada en la materia; estas condiciones son útiles para el desarrollo de estudios de estabilidad acelerados, pero no son a las que un fármaco esté expuesto normalmente, ya que el almacenamiento y uso se da a condiciones iguales o inferiores a las ambientales (25°C), en las que el cristal más estable es la denominada Forma N.

Además, contrario a lo afirmado por el solicitante, hay otras formas que parecen ser más fácil de fabricarse que la Forma II, ya que como indica la descripción de la solicitud, *“la Forma I de la base libre normalmente se produce primero a partir de una suspensión densa. La prolongación del tiempo en suspensión densa puede inducir la transformación de la Forma I de la base libre en la Forma II”*, de lo que se puede concluir que proviniendo la Forma II de la I, esta última es más fácil de fabricarse.

El solicitante argumenta que *“(...) no es obvio seleccionar la Forma II, que es menos estable termodinámicamente a temperatura ambiente que la Forma N, como una forma cristalina para un mayor desarrollo (...) que la examinadora no proporciona ninguna motivación para que la persona normalmente versada en la materia seleccione la Forma II sobre la forma N o sobre los cientos posibles cristales obtenidos mediante la aplicación de las técnicas divulgadas en D2, y por tanto su análisis falla en demostrar que la invención es obvia (...) que los documentos D1 y D2, solos o en combinación, no sugieren la obtención un ansolvato cristalino del Compuesto 1 (...) (y que) no existe ninguna motivación para que la persona normalmente versada en la materia, en búsqueda de polimorfos del compuesto 1, seleccionara dichos documentos, los modificara y llegara de forma obvia e inmediata a la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio adjunto con este memorial, por lo tanto estos documentos no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud”*.

Esta Oficina manifiesta que la motivación para desarrollar un polimorfo es la existente tendencia normal en el campo técnico, a estudiar principios activos, aplicando técnicas de rutina, para encontrar diferentes polimorfos de una molécula, con características que resuelvan un problema técnico. El descubrimiento de polimorfos se da en virtud de las



Ref. Expediente N° 15302585

condiciones experimentales, así que el sometimiento de una molécula a diferentes condiciones, como parte de estudios de estabilidad, para el descubrimiento de sus polimorfos, no representa una actividad inventiva, dado que no requiere realizar un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias y al conocimiento general, como el divulgado en D2, de la persona normalmente versada en la materia.

No existe actividad inventiva en seleccionar el polimorfo menos probable de ser escogido, (el que es menos estable termodinámicamente). La solicitud demuestra que la Forma II es uno de varios polimorfos, pero que no resuelve algún problema técnico de forma inesperada. Así que la selección que hace el solicitante no tiene nivel inventivo porque cualquier polimorfo que se seleccione por tener la menor probabilidad de ser elegido, es una alternativa más que no involucra algún efecto técnico sorprendente o avance respecto a lo ya conocido en el estado de la técnica.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

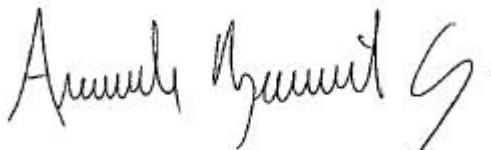
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “POLIMORFOS CRISTALINOS DE LA BASE LIBRE DE 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)METOXI)BENZALDEHÍDO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC., 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 22 de mayo de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Ref. Expediente N° 15302585

