

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 21033

Ref. Expediente N° NC2016/0001345

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 17776 del 29 de mayo de 2019, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “HIDRATOS, SOLVATOS DE: ACETONA, ETANOL, METANOL, N-BUTANOL, TOLUENO, ACETATO DE ETILO, DIMETILSULFÓXIDO Y SULFOLANO Y FORMAS SÓLIDAS AMORFAS DE 2-(TER-BUTILAMINO)-4-((1R,3R,4R)-3-HIDROXI-4-METILCICLOHEXILAMINO)-PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA Y COMPOSICIONES DE ELLAS”, 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 10 de julio de 2019 con el No. NC2019/0007388, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

2.1. Nuevo capítulo reivindicatorio

La recurrente presenta, junto con el escrito del recurso, un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 1 reivindicación, que se relaciona con la forma cristalina A del compuesto 1.

2.2. Sobre el problema a resolver

Al respecto, la recurrente anuncia que “(...) una de las soluciones para resolver los problemas mencionados es la producción de las formas cristalinas que cumplan de manera efectiva dichos efectos (por ejemplo, estabilidad mejorada) y, está perfectamente claro para cualquier persona versada en la materia que las propiedades de los cristales no son predecibles o evidentes.”

2.3. Del polimorfismo en farmacia

En este punto, la recurrente asegura que “Adicionalmente, la acción de un fármaco podría también estar afectada por el polimorfismo, puesto que los diferentes polimorfos pueden tener diferentes tasas de absorción, llevando a una actividad biológica mayor o menor. La obtención de una forma cristalina desconocida durante la manufactura puede tener un impacto significativo. En este sentido, entender y controlar el polimorfismo proporciona una ventaja en el lanzamiento de nuevos fármacos al mercado. En consecuencia, es imposible para una persona normalmente versada en la materia predecir que existiera una nueva forma cristalina y sus propiedades particulares; por lo tanto, las formas polimórficas de la presente invención podrían no haber sido obviamente derivadas del arte previo.”

2.4. Del análisis de Nivel Inventivo

Página 1 de 7

Ref. Expediente N° NC2016/0001345

2.4.1. Sobre el efecto técnico

En este punto, la recurrente afirma que *“(...) la forma cristalina A tiene una estabilidad termodinámica inesperada evidenciada porque tiene el mayor punto de fusión entre las formas sólidas conocidas del compuesto 1 sin transformación fisicoquímica observable en DSC antes de la fusión (tabla 5, página 122).”*

De igual forma, indica que *“(...) una persona versada en la materia sabría que la estabilidad de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) es deseable y proporciona beneficios técnicos y ventajas”*

2.4.2. Sobre los documentos adjuntados

Al respecto, la recurrente dice que *“(...) Lee et al¹ enseña que la estabilidad fisicoquímica es una de las propiedades más importantes de una forma sólida de un IFA durante el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Santos et al² enseña que la forma sólida más estable debería seleccionarse para el desarrollo de un fármaco. Singhal et al³ además enseña que, si se utiliza una forma metaestable para el desarrollo de fármacos, los riesgos involucrados son (a) cambio en las formas posibles que tienen un efecto sustantivo en la calidad o disponibilidad de los productos, (b) un cambio fisicoquímico que pueda ocurrir bajo las condiciones de almacenamiento y, (c) calidad o biodisponibilidad comprometida en los pacientes. Por lo tanto, el descubrimiento inesperado del solicitante de que la forma A tiene la mejor estabilidad termodinámica entre las formas sólidas conocidas del compuesto 1 es suficiente para soportar en nivel inventivo de la reivindicación 1.”*

Adicionalmente afirma que *“Es importante reiterar que no es posible predecir una forma cristalina o si las formas cristalinas de un compuesto existen, sin hablar de cómo prepararlas de manera satisfactoria. Ver (i) Braga y Grepioni, 2005, “Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism,” Chem. Commun.:3635-3645”, (ii) Jones et al, 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement,” MRS Bulletin 31:875-879; (iii) Price, 2004, “The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism,” Advanced Drug Delivery Reviews 56:301-319; y (iv) Bernstein, 2004, “Crystal Structure Prediction and Polymorphism,” ACA Transactions 39:14-23 (adjuntos). Las anteriores referencias enseñan que el alto grado de impredecibilidad en el campo de los polimorfos y el descubrimiento actual de los polimorfos con propiedades mejoradas no son garantía o incluso no son esperadas de manera razonable.”*

2.4.3. Sobre la anterioridad D1

La recurrente argumenta que *“En el presente caso, mientras que el documento D1 divulga el Compuesto 1, este no enseña o sugiere la existencia de la forma sólida del Compuesto 1 ni la forma cristalina específica reclamada o las condiciones específicas de cristalización que llevan a la forma cristalina. En la ausencia de cualquier guía específica, una persona normalmente versada en la materia no habría esperado obtener la forma cristalina reclamada.”*

2.4.4. Sobre el documento D2

La recurrente argumenta que *“(...) son inaceptables los argumentos del examinador relacionados con el hecho de que los materiales polimórficos pudieran derivarse de un documento de enseñanza general (tal como el documento D2 citado); puesto que estas afirmaciones indican que las formas polimórficas no son materia patentable y; contrario a esto, las formas cristalinas de la invención son nuevas e inventivas, teniendo en cuenta que fue necesaria para producirlas la intervención y creatividad humana.”*

Ref. Expediente N° NC2016/0001345

2.4.5. Del examen efectuado

En este punto expone que “(...) es evidente que el examinador no indicó ninguna razón por la cual un versado en la materia, basado en las enseñanzas del documento D2, haría las modificaciones necesarias y específicas al arte previo revelado en el documento D1, para llegar a la forma sólida cristalina mencionada en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Incluso, a pesar de que el examinador basa su conclusión en que las enseñanzas generales acerca del polimorfismo dadas por el documento D2 son “actividades de rutina” en el campo, no incluye ningún análisis de cómo y por qué esas enseñanzas serían aplicables a la forma cristalina A en el documento D1 y así llevar al versado en la materia a reclamar la forma sólida específica de este compuesto

2.5. Concesiones extranjeras

La recurrente enuncia que “Como evidencia adicional del nivel inventivo de la presente solicitud, es importante resaltar que se ha aceptado la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 – 4 de la contraparte europea (EP15743503.3). Por lo que se anexa una comunicación de la Oficina de Patentes Europea (EPO, por sus siglas en inglés) de fecha 3 de abril de 2019, en la que se afirma que “ahora puede ser reconocido que las reivindicaciones 1-4 son no solamente novedosas sino también inventivas (Artículos 54 y 56 de la EPC) (sección 2, segundo párrafo). Al respecto, consideramos relevante señalar que se tuvo en consideración el documento D1 en dicha contraparte europea.”

TERCERO: Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

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

3.1. Nuevo capítulo reivindicatorio

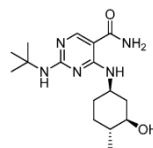
En este punto se aclara que la nueva reivindicación 1, no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el Art. 34 de la Decisión 486/00, razón por la cual se acepta.

Adicionalmente, la recurrente presenta pago por las modificaciones voluntarias que realiza, mediante recibo No. 1956763 del 10 de julio de 2019.

3.2. Sobre el problema a resolver

En este punto se le aclara a la recurrente que una cosa es el problema planteado por los inventores al momento de desarrollar una invención y otra el problema técnico objetivo, producto de contrastar la materia reclamada con aquella relacionada que se encuentra en el estado de la técnica.

Entonces, teniendo en cuenta lo anterior, se encontró en el estado de la técnica los



documentos D1 y D2 que enseñan el compuesto , así como los conocimientos usuales de la persona versada en la materia en el campo de la preformulación farmacéutica y polimorfismo, los cuales, en combinación, enseñan al técnico medio a llegar a la forma A reclamada, así como su cambio en la estabilidad,

Ref. Expediente N° NC2016/0001345

razón por la cual el problema técnico objetivo de la presente solicitud es la obtención de formas sólidas alternativas a aquéllas encontradas en D1.

3.3. Polimorfismo en farmacia

En este punto, a pesar de las afirmaciones de la recurrente, es claro que el polimorfismo es una propiedad ampliamente difundida en los compuestos de interés farmacéutico, así como que cada polimorfo de un mismo compuesto farmacéutico presente propiedades diferentes entre sí (solubilidad, estabilidad, higroscopicidad) (ver D2: tabla 2). Es decir, la persona versada en la materia sabe, dentro de sus estudios rutinarios de preformulación, que hay que determinar y escoger la forma sólida más adecuada de un principio activo para su posterior desarrollo como forma farmacéutica, que es el objeto de la presente solicitud.

En conclusión, a pesar de no saber la magnitud exacta, es de esperar que las formas polimórficas de un mismo compuesto presenten, por ejemplo, cifras diferentes en su estabilidad; razón por la cual no se puede considerar inventivo el obtener un polimorfo que evidencie cambio de estabilidad en relación a lo ya conocido en la técnica.

3.4. Análisis de nivel inventivo

3.4.1. Del efecto técnico

De la lectura de la descripción y, especialmente de los ejemplos, se tiene que la descripción se centra en la síntesis del compuesto 1, así como la obtención y caracterización de las TODAS formas reclamadas (Formas A, B, C, D, E, F, G, H, I y amorfo) pero si nos centramos en algún tipo de efecto, se evidencia solamente que :

- La forma A es una forma del compuesto 1 más estable o que puede desarrollarse (pág. 32)

De lo anterior, se desprende el hecho de que la forma A es la más estable de las determinadas en la descripción y que, no obstante, está relacionada con los cambios en propiedades fisicoquímicas que se exponen en el documento D2.

En conclusión, ante la ausencia de un efecto técnico, la forma cristalina reclamada es una alternativa obvia de lo encontrado en el estado de la técnica.

3.4.2. De los documentos adjuntados

Para este apartado, se tiene que, a pesar de los extractos expuestos, dichos documentos son contundentes en sugerir:

- *Braga y Grepioni* expone las diferentes metodologías para la obtención de cristales y que los cristales se obtienen de cristales, pero no dice nada su predictibilidad
- *Jones* ratifica que diferentes polimorfos de un compuesto dado poseen una serie única de propiedades fisicoquímicas y que muchos, si no son todos, los compuestos exhiben polimorfismo, de igual forma enseña que existen métodos de barrido de alta eficiencia para buscar nuevas formas polimórficas (pág. 875).
- *Price* indica que, a pesar de estar en fases tempranas, los modelos computacionales sí son útiles en la predicción y son una herramienta valiosa en la ciencia del estado sólido en farmacia (resumen y conclusiones)
- *Bernstein* dice que para la época (2004) se reporta la existencia de programas computacionales de predicción de polimorfos desde 1994, que deben ser mejorados para que sean óptimos, pero no descartan su utilidad en la labor para la cual fueron diseñados.

Ref. Expediente N° NC2016/0001345

- *Caira* expone que la investigación que se usa para determinar si un compuesto es propenso al polimorfismo, lo mismo que la naturaleza de los polimorfos encontrados, es una práctica de rutina en los estudios de preformulación farmacéutica (pág. 165) y que existen métodos para predecir su estructura (pág. 174-175)

- *La guía ANDAs* resalta la importancia del polimorfismo en los sólidos farmacéuticos, ya que presentan diferentes propiedades físicas entre sí, que afectan la habilidad de procesar el activo en productos terminados (pág. 2), de igual forma indica que se presenta cambio en la estabilidad y que se debe enfocar si una forma polimórfica afecta en el producto final, pero que al final de cuentas lo importante es la estabilidad del producto final más que la estabilidad de la forma polimórfica utilizada (pág. 5) . Es decir, que el demostrar una estabilidad de un polimorfo frente a otro NO ES el factor decisivo en probar la estabilidad de un forma farmacéutica terminada

- *Sheth* resume las fuerzas involucradas en el empaquetamiento cristalino, los diferentes tipos de cristales farmacéuticos y los métodos usados para determinar la estructura de los cristales farmacéuticos. Dice además que las propiedades físicas y químicas de los cristales farmacéuticos dependen de su forma sólida .

- *Datta* publica diferentes actualizaciones en métodos de análisis y predicción de formas cristalinas, así como su identificación

- *Lee* reitera la importancia del polimorfismo en compuestos de interés farmacéutico y la escogencia de la forma correcta desde el principio. A tabla 1 se informa de las propiedades que se cambian, tales como higroscopicidad, estabilidad, etc.

- *Santos* expone que el polimorfismo es un fenómeno normal en activos y que debe ser controlado ya que es fuente de variación en las propiedades farmacéuticas

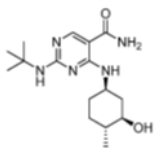
- *Singhal* dice que es recomendable obtener la forma polimórfica más estable.

Es decir, todos los documentos referenciados también exponen todo lo ya revelado por la anterioridad D2, es decir, que los diferentes polimorfos de una misma sustancia tienen propiedades diferentes entre sí, razón por la cual es labor rutinaria buscarlos y determinar sus propiedades entre sí, con el fin de encontrar la más adecuada, finalmente sugieren la presencia de métodos computacionales para predecir las estructuras cristalinas.

En conclusión, los documentos relacionados por la recurrente no son relevantes para desvirtuar la falta de nivel inventivo del polimorfo reclamado, sino, por el contrario, apoyan la posición de esta Oficina frente a la falta de patentabilidad de la materia reclamada.

3.4.3. Documento D1

En este punto, se aclara que la anterioridad D1 ya revelaba el compuesto compuesto 2-(ter-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida



(Pág. 148, Ej. 32) como inhibidor de la vía JNK.(ej. 18), el cual se encuentra en forma sólida, entonces la diferencia que se encuentra es la presencia de los picos de difracción reivindicado y dicha diferencia no le confiere un efecto mejorado o sorprendente, ya que la anterioridad D1 enseñaba su actividad farmacológica y la persona versada en la materia ya sabe que el cambio de propiedades fisicoquímicas, tales como la estabilidad, son de esperarse dentro de los diferentes polimorfos del mismo principio activo, tal como lo expresa D2. Entonces, la persona normalmente versada en la materia en búsqueda de formas sólidas alternativas a las enseñadas en D1, buscaría

Ref. Expediente N° NC2016/0001345

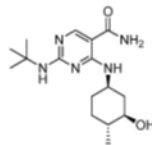
las condiciones para obtenerlas, con la expectativa de obtener la materia reclamada y que la misma tuviese cambios en su estabilidad, afectando el nivel inventivo de la presente solicitud.

3.4.4. Documento D2

En este punto, se aclara que la sugerencia del documento D2 se basa en que los diferentes polimorfos de una misma sustancia química presentan diferentes propiedades físicas, entre ellas la estabilidad, y que existen diferentes metodologías automatizadas que permiten obtener los diferentes cristales de un compuesto de forma fácil y económica. Por lo tanto, la persona versada en la materia, tomaría estas enseñanzas para aplicarlas sobre el compuesto de D1 para llegar a la materia reclamada y que ésta tuviese un cambio en su estabilidad.

3.4.5. Del análisis efectuado

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, es claro que, antes de la fecha de



prioridad reclamada, existía el compuesto de fórmula en forma sólida (D1), así como la enseñanza de obtener los diferentes polimorfos de una misma sustancia farmacéutica, debido al cambio de propiedades físicas entre sí, como la estabilidad (D2).

Por lo tanto, la persona versada en la materia combinaría dichas enseñanzas para llegar a la forma cristalina reclamada sin ejercicio alguno de actividad inventiva.

3.5. Concesiones extranjeras

Al hacer la consulta respectiva, se tiene que hay una intención de conceder la materia que se desea proteger, pero en ninguna parte del estudio se reporta la presencia del documento D2 relacionado por esta oficina, razón por la cual no se puede afirmar que el estudio efectuado por la Oficina Europea sea equivalente al hecho por la Oficina Colombiana.

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 y, en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 17776 del 29 de mayo de 2019, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

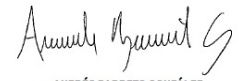
Resolución N° 21033

Ref. Expediente N° NC2016/0001345

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 18 de mayo de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.05.18
12:02:06 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

