

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23659

Ref. Expediente N° NC2017/0005910

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 15 de junio de 2017, con el N° NC2017/0005910, por TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS EN ESTADO SÓLIDO DE PIRROLIDINONAS HETEROAROMÁTICAS FUSIONADAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2015/002489 del 17 de diciembre de 2015.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 808 el 20 de octubre de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2714, notificado el 8 de marzo 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° NC2017/0005910 el 7 de junio de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 8 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 industrial."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 8 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0005910 del 7 de junio de 2018, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23659

Ref. Expediente N° NC2017/0005910

6.1 Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de sales y formas sólidas del compuesto 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-1H-pirrolol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1Hpirrolol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona y composiciones que la contienen.

6.2 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.*

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

- La reivindicación 5 se relaciona con un resultado a alcanzar (no es higroscópico) y, por lo tanto, no es una característica técnica de la invención reclamada. Por tal motivo, no se tendrá en cuenta.

6.3 Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de diciembre de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud 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	US 8440689	“Fused heteroaromatic pyrrolidinones”	14/mayo/2013
D2	Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 3-26*	“Crystalline solids”	16/mayo/2001

* Vippagunta, S. R., Brittain, H. G. and Grant, D. J. W. Crystalline solids. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 48, 3 – 26.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23659

Ref. Expediente N° NC2017/0005910

La anterioridad D1¹ revela pirrolidinonas heteroaromáticas fusionadas que son inhibidoras SYK, se publica en compuesto 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona, sus sales y formas cristalinas (resumen, col. 18-20, ej. 30 y 102).

La anterioridad D2 enseña que la mayoría de los compuestos de relevancia farmacéutica pueden existir en forma cristalina y que difieren propiedades fisicoquímicas diferentes, tales como solubilidad y estabilidad, igualmente, se presentan sus métodos de caracterización (pág. 6-24).

6.4 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, la forma cristalina reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Un compuesto cristalino que es citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona, caracterizado por...” (Radicado N° NC2017/0005910 del 7 de junio de 2018).

La siguiente tabla 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. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto cristalino que es citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona	6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona Sal citrato	No lo menciona
	(Col. 18, línea. 53; Col. 125, ejem. 53; Reiv. 19)	
caracterizado por un patrón de difracción de rayos-x de polvo (XRPD) usando radiación Cu Kα que comprende picos en	No lo menciona	Enseña que el polimorfismo se encuentra ampliamente difundido en compuestos farmacéuticos, reporta sus

¹https://es.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20130514&DB=EPODOC&locale=es_ES&CC=US&NR=8440689B2&KC=B2&ND=5#



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23659

Ref. Expediente N° NC2017/0005910

ángulos 2θ de 9.4, 16.6, 17.4, 18.9 y 19.2° ± 0.2 grados.		métodos de identificación y la importancia de encontrar y controlar la forma cristalina del producto durante sus fases de desarrollo.
		(Pág. 4 - 24)

La anterioridad D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto de la sal citrato de 6-((1R,2S) - 2 - aminociclohexilamino) – 7 – fluoro – 4 - (1 – metil - 1H – pirazol – 4 - il) - 1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona (Col. 18, línea. 53; Col. 125, ejem. 53; Reiv. 19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que la invención reclamada contiene la presencia de los picos de difracción de rayos X (DRX) de 9.4, 16.6, 17.4, 18.9 y 19.2° ± 0.2 grados.

El efecto que produce dicha diferencia no se puede apreciar.

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

Sin embargo, la anterioridad D2 ya reportaba que los compuestos de carácter farmacéutico presentan con frecuencia polimorfismo y que es obligatorio estudiarlos con el fin de mantener una forma cristalina estable durante las diferentes fases de desarrollo del producto, debido a que los diferentes cristales de una misma sustancia tienen propiedades fisicoquímicas diferentes entre sí, tales como estabilidad, densidad y solubilidad (pág. 3-24).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia en búsqueda de solucionar el problema técnico objetivo tomaría las enseñanzas de D2 para aplicarlas al compuesto divulgado en D1 y así llegar a la materia reclamada de manera obvia. Finalmente, se resalta que la solicitante no compara su invención contra aquellos compuestos del estado de la técnica más cercanos con el fin de evidenciar un efecto mejorado o sorprendente.

Adicionalmente, el documento D1 menciona composiciones farmacéuticas adecuadas para los compuestos reclamados tales como tabletas y cápsulas (Col. 44, líneas 22 - 65).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6.5 Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que “el compuesto denominado citrato de 6-((1R,2S)-2-

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 23659

Ref. Expediente N° NC2017/0005910

aminociclohexilamino) – 7 – fluoro – 4 - (1 – metil - 1H – pirazol – 4 - il) - 1H - pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona no se describe expresamente en D1. Aunque D1 describe "la adición de sales de ácido farmacéuticamente aceptables" y proporciona una lista de más de 50 posibles ácidos y sales, dicha descripción general en relación con todos los compuestos en D1 no habría llevado a los expertos en la técnica específicamente al citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona (en comparación con otras sales), mucho menos a la forma cristalina del citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona, como se menciona en la nueva reivindicación 1."

Por otro lado, el solicitante argumenta que "no hay enseñanza o sugerencia alguna en D1 que pudiera haber llevado a una persona versada en la técnica a seleccionar el citrato de la lista de sales farmacéuticas descrita en D1. Es más, debido al gran número de ácidos potencialmente formadores de sal, la persona versada en la técnica no habría estado motivada para seleccionar aleatoriamente el compuesto 6 - ((1R, 2S) - 2-aminociclohexilamino) -7-fluoro-4- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -1H-pirrolo [3,4-c] piridina-3 (2H) -ona, mucho menos el citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo [3,4-c]piridina-3(2H)-ona y menos probable aún, para haber previsto la forma cristalina que aquí se reivindica, entre las posibles formas cristalinas de dicho compuesto".

En respuesta a los argumentos del solicitante, esta Oficina se permite aclarar que los resultados presentados mediante el estudio fisicoquímico de los cristales de la presente solicitud no soportan el nivel inventivo de la forma cristalina reivindicada, toda vez que el agente activo 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona ya se había divulgado previamente en D1 en donde se evidenció que este activo posee un pIC₅₀ de 5,8 como inhibidor de Syk y siendo por lo tanto útil en el tratamiento de múltiples desórdenes y condiciones relacionadas con el sistema inmune y la inflamación incluyendo la artritis reumatoidea (Col. 1, líneas 13-18; Col. 232, tabla 1). Lo anterior indica que la actividad de este compuesto ya era conocida y se había estudiado ampliamente.

Por otra parte, el químico formulador enfrentado a la necesidad de identificar formas alternativas de este compuesto con propiedades fisicoquímicas o farmacotécnicas ventajosas está en capacidad de desarrollar y estudiar las posibles sales farmacéuticas con fundamento en los aniones farmacéuticamente aceptables conocidos en el arte previo teniendo en cuenta que el listado de sales farmacéuticas aceptadas por la FDA es ampliamente conocido y está limitado a un grupo de tan solo 53 aniones² y seleccionar aquellas que aporten alguna ventaja o beneficio frente a la forma base conocida. De igual forma, el documento D1 enseña la posibilidad de obtener sales de este compuesto y divulga el método de obtención de dichas sales, el cual se

² Stephen M. Berge, Lyle D. Bighley y Donald C. Monkhouse, "Pharmaceutical Salts", Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".



**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 23659

Ref. Expediente N° NC2017/0005910

fundamenta en técnicas ampliamente conocidas de formación de sales de adición (Col. 18, líneas 39 – 67; Col 19, líneas 1 - 40).

Esta Superintendencia reitera el hecho de que, para la fecha de prioridad de la solicitud, el compuesto 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridina-3(2H)-ona era un agente cuya actividad terapéutica ya se había determinado; de igual forma, era reconocido el uso del citrato para la formación de sales farmacéuticamente aceptables. Del mismo modo, la sal citrato del compuesto 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridina-3(2H)-ona tiene la misma utilidad terapéutica que el compuesto base. Si bien el inventor determinó las características fisicoquímicas de algunos cristales de la sal citrato de este compuesto, esta Superintendencia no considera que tales hallazgos sean inesperados o impredecibles, toda vez que para el momento de la invención existe un número finito de sales farmacéuticamente aceptables que consiste en tan solo en 53 aniones entre los que se encontraba el anión citrato a ser evaluados para y determinar las propiedades fisicoquímicas de la sal obtenida tales como su solubilidad. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia interesada en modular las propiedades fisicoquímicas del compuesto 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridina-3(2H)-ona, se encontraría motivada en desarrollar la sal de dicho compuesto con el grupo de 53 aniones formadores de sales, lo que constituye un número aceptable de ensayos con una razonable expectativa de éxito.

Esta Oficina considera que, si bien D1 no divulga de manera específica la forma cristalina de la sal citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridina-3(2H)-ona de la solicitud, esta anterioridad sí divulga la forma base de dicho compuesto y el método de síntesis de sus sales.

En cuanto a la pertinencia de los documentos D1 y D2 para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud, esta Oficina reitera que dichos documentos son totalmente adecuados para afectar la patentabilidad de la sal cristalina reivindicada y del método de síntesis de esta, por las razones que igualmente fueron debidamente expuestas en el exámen de nivel inventivo mediante el cual se demostró la obviedad de la presente solicitud con fundamento en el método problema solución. Como se mencionó en el examen de patentabilidad la anterioridad D1 ya había dado a conocer el compuesto de fórmula I y su actividad como inhibidor de la Syk (Col. 18, línea. 53; Col. 125, ejem. 53; Reiv. 19; Col. 232, tabla 1), al igual que la posibilidad de elaborar sales mediante adición de ácidos orgánicos (Col. 18, líneas 39 – 67; Col 19, líneas 1 – 40).

Es pertinente mencionar que el documento D2 divulga que muchos sólidos con actividad biológica pueden presentar una o más formas cristalinas (Resumen; Pág. 4), la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, tales como densidad, dureza, tabletabilidad, índice de refracción, punto de fusión, entalpía de fusión, presión de vapor, solubilidad, rata de disolución e incluso color (Pág. 4). Debido a las diferencias en las dimensiones, forma,



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23659

Ref. Expediente N° NC2017/0005910

simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diversos polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular. De igual forma, D2 divulga también diversas técnicas de caracterización que permiten la identificación completa de un sólido cristalino (Pág. 13 - 14).

Este Despacho se permite manifestar que si bien el desarrollo de polimorfos es una necesidad en la industria también es una tarea rutinaria alrededor de cualquier sólido biológicamente activo. Si bien es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades farmacotécnicamente deseables, en este caso los hallazgos en relación a características fisicoquímicas de la sal citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona, son el resultado de un trabajo rutinario, en el cual el cometido inicial del investigador consiste en determinar las propiedades fisicoquímicas del compuesto de la presente solicitud, y el efecto de sus formas salinas en las propiedades fisicoquímicas del activo, para seleccionar aquella que eventualmente pueda representar una ventaja industrial. Por lo tanto, el trabajo del químico consiste en establecer las mejores condiciones en que se puede obtener las diversas formas salinas con fundamento en las técnicas de adición de ácidos ampliamente conocidas. En consecuencia, la presente solicitud corresponde a una forma sólida alternativa del compuesto de fórmula I, que logra el mismo efecto terapéutico que la forma base previamente conocida.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0005910 el 15 de junio de 2017, tituló la invención como: “FORMAS EN ESTADO SÓLIDO DE PIRROLIDINONAS HETEROAROMÁTICAS FUSIONADAS”. Sin embargo, no se acepta porque la expresión “pirrolidinonas heteroaromáticas fusionadas” no es conciso y no delimita de manera adecuada el compuesto de la presente solicitud, y de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “FORMAS CRISTALINAS DE CITRATO DE 6-((1R,2S)-2-AMINOCICLOHEXILAMINO) – 7 – FLUORO – 4 - (1 – METIL - 1H – PIRAZOL – 4 - IL) -1H-PIRROLO[3,4-C]PIRIDINA-3(2H)-ONA”.

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 “FORMAS CRISTALINAS DE CITRATO DE 6 - ((1R,2S) – 2 - AMINOCICLOHEXILAMINO) – 7 – FLUORO – 4 - (1 – METIL - 1H – PIRAZOL – 4 - IL)-1H-PIRROLO[3,4-C]PIRIDINA-3(2H)-ONA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, advirtiéndole que contra ella procede el

Página 7 de 8

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

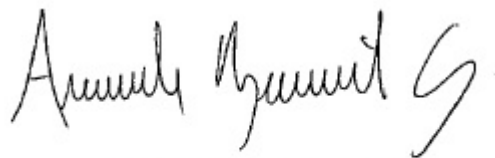
Resolución N° **23659**

Ref. Expediente N° NC2017/0005910

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 26 de mayo de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

