

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16056

Ref. Expediente N° NC2019/0001740

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 26 de febrero de 2019, con el N° NC2019/0001740, por DONG-A ST CO., LTD, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “NUEVA SAL DE (R)-(1-METILPIRROLIDIN-3-IL)METIL(3'-CLORO-4'-FLUORO-[1,1'-BIFENIL]-2-IL)CARBAMATO Y UNA FORMA CRISTALINA DEL MISMA”, que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2016/009558 del 26 de agosto de 2016.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 856 el 29 de marzo de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 11544, notificado el 16 de septiembre de 2020, 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° NC2019/0001740 el 29 de enero de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y mediante radicado bajo N° NC2021/0000985 el 29 de enero de 2021 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 industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 3 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0000985 el 29 de enero de 2021, no cumple el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una nueva sal de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato y

Resolución N° 16056

Ref. Expediente N° NC2019/0001740

una forma cristalina del misma que tiene una propiedad física, tal como la estabilidad de los productos, etc., más mejorada que la de una base libre convencional (pág. 1 líneas 5 a 9; pág. 4, líneas 9 a 11).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma I de oxalato de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato, una forma cristalina del mismo y métodos para su preparación (pág. 4, línea 15 a 17; pág. 15, línea 9; reivindicación 1).

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de agosto de 2016, que corresponde a la fecha de presentación internacional de la solicitud.

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	US2016176816	"Novel biphenyl derivative and method for preparing same"	23/Junio/2016
D3	CAIRA (1999) TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY	"Crystalline Polymorphism of Organic Compounds"	26 de febrero de 1999

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de bifenilo, que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, entre los que se encuentra el compuesto 121, que es el (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato y sales farmacéuticamente aceptables (resumen; párr. [0001]; párr. [0023]; compuesto 121).

El documento D3² divulga métodos, ventajas y utilización de formas cristalinas y polimorfos en la industria de los compuestos orgánicos tales como los medicamentos. Se describen las ventajas que se pueden obtener con la formación de polimorfos y que es una práctica habitual o rutinaria en el campo industrial (resumen, pág. 164, introducción; pág. 165, principios teóricos de polimorfos cristalinos).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

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: *"Una forma I de oxalato de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato representado*

¹URL:https://lp.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2016176816A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20160623&DB=EPODOC&locale=es_LP

² Caira, (1999), "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, ISSN 0340-1022, pages 163 - 208, XP008166276 [Y] 1-63,65-84,96-107 * Paragraph bridging pages 165-166 * Recuperado de: http://dx.doi.org/10.1007/3-540-69178-2_5

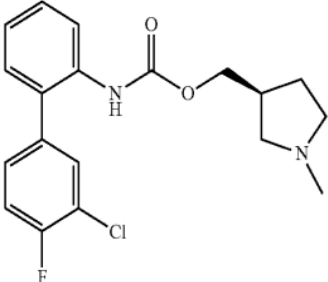
Resolución N° 16056

Ref. Expediente N° NC2019/0001740

por la siguiente fórmula 1, en donde un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) comprende picos de difracción en unos ángulos de difracción 2θ de 13,402 ± 0,2°, 14,300 ± 0,2°, 18,519 ± 0,2°, 19,577 ± 0,2° y 21,499 ± 0,2° (Radicado N° NC2021/0000985 el 29 de enero de 2021).

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 D3 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	D3
Una forma I de oxalato de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato	 (pág. 44, compuesto 121) y formas polimórficas que se pueden formar (párr. [0024])	No menciona
en donde un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) comprende picos de difracción en unos ángulos de difracción 2θ de 13,402 ± 0,2°, 14,300 ± 0,2°, 18,519 ± 0,2°, 19,577 ± 0,2° y 21,499 ± 0,2°	No menciona	Revela la formación de cristales polimórficos a moléculas de medicamentos con el fin de potenciar propiedades como solubilidad, densidad, punto de fusión, entalpía de fusión, reactividad química, conductividad eléctrica, ente otros (pág. 164, introducción)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos derivados de bifenilo, que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, entre los que se encuentra el compuesto 121, que es el (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato y sales farmacéuticamente aceptables (resumen; párr. [0001]; párr. [0023]; compuesto 121).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que comprende picos de difracción que se seleccionan entre el grupo que consiste en unos ángulos de difracción 2θ de 13,402 ± 0,2°, 14,300 ± 0,2°, 18,519 ± 0,2°, 19,577 ± 0,2° y 21,499 ± 0,2°.

El efecto que logra esta diferencia está asociado a la estabilidad de la sal oxalato de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la forma sólida amorfa de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato, divulgada en el documento D1, para obtener formas sólidas cristalinas estables?

Resolución N° 16056

Ref. Expediente N° NC2019/0001740

El documento D3 ya enseñaba que la obtención de polimorfos es una actividad usual en la industria farmacéutica, ya que los diferentes cristales de una misma sustancia varían en propiedades tales como la solubilidad, **la estabilidad** y la higroscopicidad, entre otras (pág. 164, introducción). En este orden de ideas, se pretende protección para un estado cristalino de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato, que aunque es nuevo, por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X, esta nueva configuración sólida se deriva de manera evidente de la naturaleza del estado sólido amorfo de esta molécula; la propiedad que tienen algunos compuestos para formar nuevos polimorfos, es de amplio conocimiento en el estado de la técnica. Además, es necesario reiterar lo que se mencionó en los exámenes de fondo, en cuanto a la relación de la estabilidad con la modificación de sales farmacéuticamente aceptables, ya que como bien se encuentra establecido en la bibliografía básica estas modificaciones se consideran rutinarias, puesto que la persona medianamente versada en la materia puede desarrollar sales cristalinas para nuevas entidades farmacéuticas, con el objetivo de obtener compuestos con mejores propiedades como **estabilidad**, biodisponibilidad, facilidad de manufactura, entre otros (³Abstract y tablas 1 a 7). Por lo tanto, el proponer dicha sal de oxalato es considerado una labor que no sustenta en sí un efecto técnico sorprendente o inesperado bien sea en forma polimórfica o amorfa.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría aplicar las enseñanzas sobre obtención de polimorfos del documento D3 en el compuesto cristalino de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato, divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud de manera obvia.

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

6.4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta en el radicado No. NC2019/0001740 el 29 de enero de 2021, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) Señala el solicitante, frente al documento D1, que lo considera el estado del arte más cercano, pero que dicho documento D1 simplemente enumera las sales de adición de ácido que pueden derivarse del (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato sin divulgar una sal específica (como la oxalato reivindicada). Luego señala el solicitante, que el documento D1 no describe la forma cristalina I del oxalato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato que se define en la reivindicación 1 enmendada.

2) El solicitante afirma, en cuanto al efecto técnico de la presente solicitud, que éste se traduce en que la forma cristalina I del oxalato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato, genera un compuesto en estado sólido estable, siendo éste adecuado para ser desarrollado como fármaco y fácil de manejar en un aspecto industrial. Señala que, la forma cristalina I de la sal de oxalato de la presente invención no se fundió y mantuvo su forma al determinar su estabilidad en condiciones de estrés (60 °C,

³ Richard J. Bastin et al. (2000). Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities. Organic Process Research & Development. 4 (5) 427-435. Recuperado de: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/op000018u>

Resolución N° 16056

Ref. Expediente N° NC2019/0001740

RH 90 %) y en condiciones para determinar la estabilidad acelerada (40 °C, RH 75 %), demostrando las características mencionadas anteriormente y también indica que tanto la base libre como la forma cristalina de la sal de oxalato de la presente invención, demostraron tener el mismo nivel de efectividad en la evaluación de su perfil farmacológico in vitro.

3) En cuanto al documento D3 y la previsibilidad de la estabilidad, el solicitante manifiesta que dicha previsibilidad de esta propiedad es extremadamente baja, por lo que no es posible determinar a priori si una determinada forma física de un compuesto muestra las propiedades requeridas (en particular, la estabilidad) a menos que se ensaye realmente. En consecuencia, el solicitante afirma que ni siquiera un experto en la materia puede predecir qué sales cristalinas y formas polimórficas de esas sales exhibirían unas características adecuadas y que el desarrollo de una forma polimórfica (en este caso, la forma I) de una sal específica desconocida anteriormente (en este caso, la sal de oxalato de (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato) implica un esfuerzo inventivo importante, ya que cualquier experto en la materia incluso partiendo de las enseñanzas de D1 y considerando las de D2-D3, y/o el conocimiento general, necesitaría desarrollar un número elevado de experimentos que le permitan llegar a la forma polimórfica específica de la reivindicación 1 enmendada. En consecuencia, se debería reconocer la actividad inventiva de la reivindicación 1 enmendada e, igualmente la de sus reivindicaciones dependientes.

Frente a tales argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar, respectivamente, lo siguiente:

1) Frente a los argumentos relacionados con el documento D1, es necesario recordar que esta Oficina precisamente reconoció la diferencia entre el compuesto amorfo y la forma cristalina I de la sal de oxalato del (R)-(1-metilpirrolidina-3-il)metil(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato). No se desconoció en ningún momento la diferencia y por el contrario lo que se pretendió fue analizar, a la luz de los argumentos del solicitante y de lo establecido en la descripción, si la diferencia realmente proporcionaba un efecto técnico sorprendente o inesperado.

2) Ahora bien, en cuanto al efecto técnico señalado por el solicitante, esta Oficina se permite indicar, una vez más, que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, 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, como lo son la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica, estabilidad y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular. Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son de gran interés para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más



Resolución N° 16056

Ref. Expediente N° NC2019/0001740

estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos, todo esto de manera obligatoria y rutinaria, como se mencionó anteriormente⁴.

3) Aunado a lo anterior, también se hace necesario señalar, que la selección de sales farmacéuticamente aceptables (en este caso aplicado a la sal oxalato) es una técnica bien conocida en el estado del arte ⁵ para modificar y optimizar las propiedades físicas y químicas de un compuesto ionizable de investigación o desarrollo. Se sabe que *“propiedades tales como solubilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, estabilidad, perfiles de impurezas, y el hábito de cristal puede verse influenciado por el uso de una variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables”*. E inclusive, se reconoce que: *“los problemas de polimorfismo se pueden resolver en muchos casos mediante la formación de sales. “La estructura cristalina de una sal es usualmente completamente diferente de la estructura cristalina de la base o ácido conjugado y también difiere de uno a otro”* y además se reconoce que *“la modificación de las propiedades fisicoquímicas, principalmente la solubilidad y la velocidad de disolución, también pueden conducir a los cambios en los efectos biológicos, como la farmacodinamia y farmacocinética, incluida la biodisponibilidad y el perfil de toxicidad”* (ver tabla 2 del documento G. Steffi Paulekuhn et al. *J. Med. Chem*), sin que lo anterior constituya un avance técnico sorprendente, pues como se establece en el estado del arte, hace parte de las técnicas empleadas comúnmente en la industria farmacéutica. Es claro que el efecto técnico se pretende demostrar a partir de datos de estabilidad, pero se le recuerda al solicitante que la variación de características fisicoquímicas, y puntualmente la estabilidad, es un resultado que se espera sea diferente cuando las moléculas del activo se reorganizan espacialmente de manera distinta, sin que ello sea suficiente para soportar nivel inventivo.

Por todo lo anterior, a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 sí se habría podido llegar, con suficiente motivación, a la materia reclamada en la presente solicitud, por lo que se considera obvia, y por tanto las reivindicaciones 1 a 3 no cumplen el requisito de nivel inventivo.

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 Comercios,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “NUEVA SAL DE (R)-(1-METILPIRROLIDIN-3-IL)METIL(3'-CLORO-4'-FLUORO-[1,1'-BIFENIL]-2-IL)CARBAMATO Y UNA FORMA CRISTALINA DEL MISMA”.

⁴ Britain H.G 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Second Edition. *Informa healthcare*. págs. 1 a 4, Tabla 2; Págs. 15 a 19; págs. 318 a 430

⁵ G. Steffen Paulekuhn et al. 2007, “Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”. *J. Med. Chem.* 50, pág. 6665–6672. Tabla 2, sal malato. Recuperado de: <https://doi.org/10.1021/jm701032y>

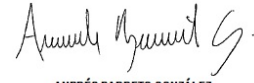
Resolución N° **16056**

Ref. Expediente N° NC2019/0001740

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a DONG-A ST CO., LTD, 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., el 23 de marzo de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.03.23
17:06:47 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

