

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19767 de 13 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

Señor
AMGEN INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “UNA FORMA CRISTALINA DEL 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 ÚTIL COMO INHIBIDOR DE MDM2”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2014/041594.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de junio de 2014.

PRIORIDAD: US 61/833,196 10 de junio de 2013.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 23 de octubre de 2020, bajo el número NC2020/0001111, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art. 36 Decisión 486)

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud parental 15293617, porque cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 y el Título X de la Circular Única.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 6 del radicado N° NC2020/0001111 del 23 de octubre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener nuevos compuestos que inhiban la interacción entre el factor de transcripción p53 y la oncoproteína MDM2 (Pág. 1 línea 14 a Pág. 3 línea 11)

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (Pág. 3 línea 24 a Pág. 4 línea 17)

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 19767 de 13 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0001111 el 23 de octubre de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “UNA FORMA CRISTALINA DEL 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 ÚTIL COMO INHIBIDOR DE MDM2”.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de junio de 2013 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:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011153509	PIPERIDINONE DERIVATIVES AS MDM2 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER	08 de diciembre de 2011
D2	Brittain	POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS	2009

El documento D1¹ divulga el compuesto 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético como inhibidor de MDM2 (Págs. 705 y 706, Ej. 362)

El documento D2² divulga los procesos de obtención de polimorfos (Págs. 318 a 430)

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto, en donde el compuesto es: [...], caracterizado porque el patrón de difracción de rayos-X en polvo comprende picos en los grados del ángulo de difracción 2-teta en 8.4, 11.6, 12.3, 18.6, 19.0, 21.6, 23.5, 24.4, 29.4 y 30.4.” (Radicado No NC2020/0001111 el 23 de octubre de 2020).

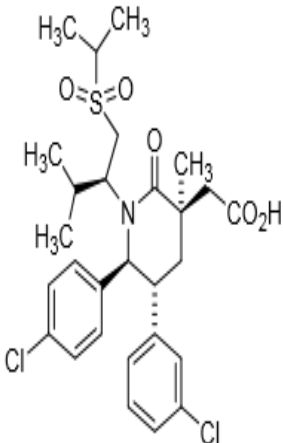
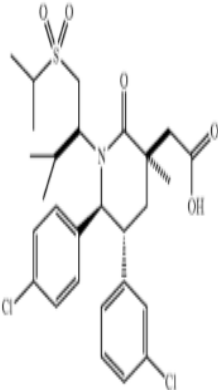
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2011153509A1/en?q=WO2011153509>
² Brittain H.G Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Second Edition. Informa healthcare

Oficio N° 19767 de 13 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

Compuesto  caracterizado porque el patrón de difracción de rayos-X en polvo comprende picos en los grados del ángulo de difracción 2-teta en 8.4, 11.6, 12.3, 18.6, 19.0, 21.6, 23.5, 24.4, 29.4 y 30.4.	Compuesto:  (Págs. 705 y 706, Ej. 362) Divulga la posibilidad de obtener formas cristalinas (Pág. 129, líneas 12 a 15)	Divulga las ventajas del polimorfismo en el desarrollo de fármacos y su influencia en diversos parámetros relacionados con formulación y biodisponibilidad del fármaco como son la solubilidad y la velocidad de disolución (Capítulo 1, Pág. 2 ; Capítulo 12, Págs. 436 a 473) Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo (Págs. 318)
--	---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonyl)-3-metilbutan-2-il)3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (Págs. 705 y 706, Ej. 362)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en la forma cristalina específica del compuesto caracterizada por su difractograma de rayos X que tiene valores de índice de refracción XRPD 2θ(°) a 8.4, 11.6, 12.3, 18.6, 19.0, 21.6, 23.5, 24.4, 29.4 y 30.4.

No se evidencia un efecto asociado con la obtención de la forma cristalina específica, porque no se evidencian pruebas o ensayos que permitan determinar mejoras sustanciales en las composiciones propuestas de la forma cristalina de 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonyl)-3-metilbutan-2-il)3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético, con respecto a la forma sólida (amorfa) del mismo compuesto conocida con anterioridad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener una forma cristalina alternativa del compuesto 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonyl)-3-metilbutan-2-il)3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga los procesos de obtención y caracterización de las formas cristalinas, las cuales presentan propiedades fisicoquímicas diferentes tales como la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad (Capítulo 12, Págs. 436 a 473)

También, es conocido en el campo técnico, que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga el

Oficio N° 19767 de 13 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

compuesto 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico.

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia, encontraría la motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos sobre el polimorfismo revelados en D2, a la forma sólida del compuesto 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético divulgada en D1, para obtener las formas polimórficas de la molécula en cuestión como una práctica rutinaria en el campo farmacéutico dentro de la búsqueda de compuestos alternativos y formas cristalinas alternativas y de esta forma llegar al objeto de la reivindicación 1 por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 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.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011153509	1 a 6	Nivel Inventivo
D2	POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS	1 a 6	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta en el radicado No. NC2020/0001111 el 23 de octubre de 2020, 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, que el documento D1 no describe, enseña o sugiere la forma cristalina anhidra del Compuesto A, y mucho menos las excelentes propiedades de la forma cristalina anhidra ilustrada a continuación. Señala que el documento D2 no soluciona las deficiencias de D1, aunque enseña técnicas comunes para preparar polimorfos. Posteriormente menciona, que: “[...] el compuesto amorfo realizado en el procedimiento anterior (Síntesis C) se usó en un tamiz polimorfo de alto rendimiento (HT). Se observó que el material de partida era amorfo por XRPD. En el experimento de cribado de forma, de 192 condiciones analizadas, se observó solo 1 muestra cristalina que representaba una forma mostrada en la Figura 5 (Forma 2 del compuesto A cristalino). La forma identificada por el cribado HTS no es coherente con el compuesto A cristalino anhidro (Ver página 55, primer párrafo de la solicitud PCT, énfasis añadido por nosotros). En otras palabras, el uso de diferentes solventes y combinaciones de los mismos, y los métodos de cristalización conocidos no dan como resultado la invención reclamada [...]”
- 2) El solicitante luego presenta diferentes argumentos relacionados con propiedades ventajosas del cristalino anhidro del Compuesto A, tales como sus características de higroscopicidad, estabilidad de estado sólido, estabilidad de la solución y lo adecuado para

Oficio N° 19767 de 13 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

el desarrollo de fármacos, por lo que concluye que las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

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

1) Con respecto 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 reivindicada. 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, relacionado con sus propiedades fisicoquímicas y del desarrollo del fármaco, 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, 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 estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos, todo esto de manera obligatoria y rutinaria, como se mencionó anteriormente³.

Es claro que el efecto técnico se pretende demostrar a partir de datos de propiedades como la estabilidad o la higroscopicidad, pero se le recuerda al solicitante que la variación de características fisicoquímicas 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 D2 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 6 no cumplen el requisito de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente

³ Brittain 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



Oficio N° **19767** de **13 de diciembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibídem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 19767 de 13 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001111		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2014/041594		9 de junio de 2014							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
10 de junio de 2013				x					
Solicitante									
AMGEN INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 6
Palabras clave utilizadas	AMG232, MDM2 INHIBITOR, CRISTALLINE SALT
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/45, A61P 35/00, C07C 309/04
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA EPO JPO USPTO	WO2011153509	08/12/2011	1 a 6	Págs. 705 y 706, Ej. 362	Y
JPO	JP2008-545777	18/12/2008	-	-	A
	WO2012097000	19/07/2012	-	-	A
	JP2007-297283	15/11/2007	-	-	A
	EP2386552	16/11/2011	-	-	A
	WO2013002420	03/01/2013	-	-	A
USPTO	US6860940	01/03/2005	-	-	A
	US7052545	30/05/2006	-	-	A
	US7195670	27/03/2007	-	-	A
	US7214540	08/05/2007	-	-	A
	US7229500	12/06/2007	-	-	A
SCHOLAR GOOGLE	Libro ¹	2009	1 a 6	Págs. 318 a 430	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		1 Brittain H.G 2009 "Polymorphism in pharmaceutical solids" Drugs and the pharmaceutical sciences informa healthcare (Págs. 318 a 430)			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del					

Oficio N° 19767 de 13 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (02/11/2021)	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZÁLEZ	