

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

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:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 20 de marzo de 2019, con el N° NC2019/0002596, por SAGE THERAPEUTICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “UN ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO CRISTALINO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/048267 del 23 de agosto de 2017.

Que la solicitud fue publicada 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.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8055, notificado el 1 de junio de 2021, 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0002596 el 12 de octubre de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 14 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.

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*”.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 14 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0002596 el 12 de octubre de 2021, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

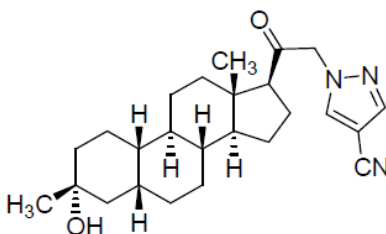
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas cristalinas de compuestos neuroactivos que actúen como agentes moduladores para excitabilidad cerebral, así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC).



Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma sólida cristalina del esteroide 19-NOR-C21-N-pirazolilo C3,3-disustituido de Formula (I) y un método de preparación de las misma.



Fórmula (I)

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:

- El capítulo reivindicatorio no es conciso puesto que presenta 3 reivindicaciones independientes de producto (1, 3, 5).
- La reivindicación 7 no es concisa porque menciona un método pero la secuencia de etapas solo menciona procesos genéricos por ejemplo: *“proporcionar la Forma A”, “cristalizar el compuesto”*. La reivindicación no incluye ninguna condición técnica que permita definir claramente el método, tal como, tiempo, temperatura, solventes, concentración de los reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas.
- Las reivindicaciones 1 a 5 no son claras, porque repiten materia de forma innecesaria, ya que todas definen picos del patrón XRPD y no se refieren a una Forma cristalina específica; por ejemplo: Forma A, Forma B, entre otros.
- El capítulo reivindicatorio no presenta coherencia ya que la reivindicación 7 hace referencia a *“transformar la Forma A del Compuesto 1 en una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1”*, pero la *“Forma A”* y *“Forma C”* del Compuesto 1, no se encuentran claramente definidas en las reivindicaciones 1 a 5 y las reivindicaciones deben ser claras por sí solas sin necesidad de remitirse a la descripción



Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

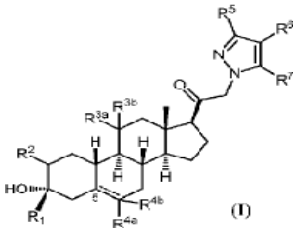
Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de agosto de 2016 que es 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	WO/2014/169833	“19-NOR C3,3-Disubstituted C21-N-Pyrazolyl Steroids and Methods of Use Thereof”	23 de octubre de 2014
D2	Brittain H. G., segunda edición, Informa Healthcare	“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”	2009

D1¹ divulga esteroides 19-nor C21 pirazolilo C3,3 disustituidos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se considera que dichos compuestos son útiles para la prevención y el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con el SNC (Sistema Nervioso Central), por ejemplo, el tratamiento de trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo, trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastornos convulsivos, trastornos de la memoria y cognición, trastornos del movimiento, trastornos de la personalidad, trastornos del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, enfermedades vasculares, trastornos por abuso de sustancias, síndromes de abstinencia y tinnitus (Resumen).



D2² divulga la propiedad que tienen los compuestos de poseer distintas formas cristalinas que pueden ser aisladas y como la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas diferentes. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de diferencias en el empaquetamiento molecular (Pág. 1-3, Tabla 2), también se refiere a métodos de preparación (Pág. 76-139) y métodos de caracterización de los polimorfos (Pág. 318-430).

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

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20141023&CC=WO&NR=2014169833A1&KC=A1

²Harry G. Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición, 2009.

Resolución N° 4769

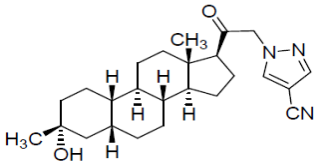
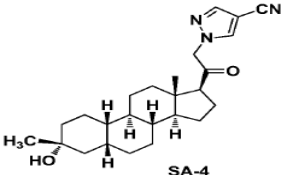
Ref. Expediente N° NC2019/0002596

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 producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una forma sólida cristalina del Compuesto 1: (...)” (Radicado N° NC2019/0002596 del 12 de octubre 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 D2 que representan el estado de la técnica:

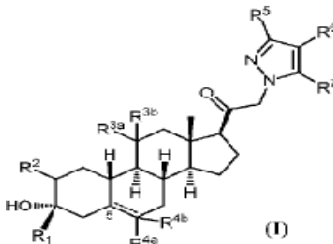
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una forma sólida cristalina del Compuesto 1:  Compuesto 1	Compuesto sólido  SA-4 (Pág. 122, Ej. 20, Compuesto SA-4)	Enseña las técnicas para la obtención de polimorfos de productos farmacéuticos, su utilidad, ventajas y la formación de las mismas. (Pág. 76-130, 185-226)
Patrón XRPD, en 2θ con picos entre y que incluyen 9.7 a 10.1, 11.6 a 12.0, 13.2 a 13.6 , 14.2 a 14.6, 14.6 a 15.0, 16.8 a 17.2, 20.5 a 20.9, 21.3 a 21.7, 21.4 a 21.8, 22.4 a 22.8 grados.	Los compuestos 19-NOR C3,3-esteroides C21-N-pirazolilo disustituidos cristalizan. (Pág. 143, Ejemplo 52, Pág. 145, Ejemplo 55)	Enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría, XRD en monocristal, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman. (Pág. 318)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos 19-nor (es decir, C19 desmetilo), relacionados con progesterona, desoxicorticosterona y sus metabolitos, con buena potencia, propiedades farmacocinéticas (PK), biodisponibilidad oral, estabilidad y seguridad. Una característica clave de los compuestos es la disustitución en la posición C3 (Pág. 3, Líneas 27-30). Los compuestos son esteroides 19-nor-C21-N-pirazolilo C3,3-disustituido, de acuerdo con la fórmula (I) (Pág. 4, Líneas 13-14).

Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596



Estos compuestos actúan, en determinadas realizaciones, como moduladores de GABA, por ejemplo, afectando al receptor GABA_A de una manera positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), mediada por su capacidad para modular el receptor GABA_A, se espera que dichos compuestos tengan actividad en el SNC (Pág. 6, Líneas 13-14). Los compuestos 19-NOR C3,3-esteroides C21-N-pirazolilo disustituídos cristalizan en acetato de etilo (Pág. 143, Ejemplo 52, Pág. 145, Ejemplo 55).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el sólido es una forma cristalina caracterizada por sus picos XRPD.

No hay evidencia de que la forma sólida cristalina del Compuesto 1 proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporciona el sólido de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 para proporcionar el compuesto en otras formas sólidas alternativas?

Sin embargo, las técnicas de obtención de formas sólidas alternativas de compuestos farmacéuticos ya se encuentran divulgadas en D2 que se refiere a características de los polimorfos, sus formas cristalinas y sus propiedades como solubilidad, higroscopicidad, estabilidad y propiedades farmacocinéticas (Pág. 1-4 y 318-430). Adicionalmente, D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría, XRD en monocristal, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre polimorfismo revelados en D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 1, también aplica para las reivindicaciones independientes 3 y 5, puesto que dichas reivindicaciones también se refieren a una forma sólida cristalina del Compuesto 1. En consecuencia, las reivindicaciones 3 y 5 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Pág. 122, Ej. 20, Compuesto SA-4) y D2 (Pág. 76-130, 185-226, 318).



Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

La reivindicación dependiente 4 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 3, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

En el presente caso, el método reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 7 está referida a: *“Un método para transformar la Forma A del Compuesto 1 en una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1, el método que comprende: (...)”* (Radicado N° NC2019/0002596 del 12 de octubre de 2021).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 7, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Método para transformar la Forma A del Compuesto 1 en una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1	Método de preparación del Compuesto SA-4 (Pág. 122, Ejemplo 20)	Métodos de interconversión de formas cristalinas (Pág. 2, 116, 117, Parte V)
Proporcionar la Forma A del Compuesto 1 en alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, acetato de etilo o una combinación de los mismos	Cristalización en acetato de etilo. (Pág. 143, Ejemplo 52, Pág. 145, Ejemplo 55)	Solventes comunes empleados en cristalización que incluyen alcohol isopropílico, acetato de etilo y acetato de isopropilo. (Pág. 95, 106)
Cristalizar el compuesto para obtener una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1.	Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándar como la recrystalización. (Pág. 82, Líneas 15-17).	Métodos de preparación de polimorfos por cristalización (Pág. 88, 93, 94)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulga un método de obtención del Compuesto 1 que comprende: a una suspensión de K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo de etilo (100 mg, 0,97 mmol) y SA (50 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (Pág. 122, Ejemplo 20, Compuesto SA-4). Este documento también divulga que los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos

Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

estándar conocidos (Pág. 82, Líneas 15-17). Dichos procedimientos incluyen la recristalización en acetato de etilo (Pág. 143, Ejemplo 52, Pág. 145, Ejemplo 55).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y el método divulgado en D1 consiste en proporcionar la Forma A del Compuesto 1 en alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, acetato de etilo o una combinación de los mismos, y cristalizar el compuesto para obtener una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1.

No obstante, no hay un efecto asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, proporcionar formas cristalinas de un compuesto farmacéutico por interconversión de una forma cristalina a otra, empleando solventes conocidos, ya está divulgado en D2 que se refiere a métodos de preparación de formas cristalinas que incluyen la conversión en suspensión y los solventes comúnmente empleados tales como alcohol isopropílico, acetato de etilo y acetato de isopropilo (Pág. 2, 87, 95, 106, 116, 117). El documento también divulga que una vez que se ha determinado el espacio de fases de una sustancia y se establecen posibles formas polimórficas o solvatomórficas, se vuelve crítico determinar los límites de estabilidad para las diferentes formas y cómo podrían ser interconvertidos. Se debe determinar qué forma de cristal es la más estable (Pág. 2).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre métodos de preparación de polimorfos de D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, D2 divulga que los métodos de preparación de polimorfos incluyen la cristalización por conversión en suspensión en donde se suspende una muestra de un material sólido, en una cantidad de disolvente que sea insuficiente para disolverlo completamente. Su función principal en el cribado de formas polimórficas y sólidas es permitir un camino a través del medio del solvente para que el sólido se transforme en una forma más estable. La formación de las nuevas formas sólidas puede sembrarse o no (Pág. 116, 117, 296, 468).

Dado que las reivindicaciones dependientes 8 a 14 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al método para transformar la Forma A del Compuesto 1 en una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1 de la reivindicación 7, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante afirma que “(...) En este respecto y sin aceptar el rechazo, el solicitante ha eliminado la reivindicación 1. Las nuevas reivindicaciones están dirigidas a una única forma cristalina distinta, la Forma C. Por lo tanto, se supera dicha objeción.”



Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

Esta Oficina aclara que el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de claridad porque no está definido que las reivindicaciones 1 a 5 se refieran a la Forma C del Compuesto 1. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por si solas sin necesidad de remitirse a la descripción.

El solicitante sostiene que “En este respecto, el solicitante dese manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicho rechazo, sin embargo, y con el fin de superar las objeciones del examinador, amablemente se informa que las nuevas reivindicaciones 7 a 14 contienen las etapas y condiciones necesarias para desarrollar el método reclamado. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.”

Se aclara que, un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas; y como se está reclamando actualmente en la reivindicación 7 el método solo menciona “proporcionar la Forma A” y “cristalizar el compuesto”, por lo que es demasiado general y no se logran establecer diferencias con el arte previo; teniendo en cuenta que D2 describe el proceso de interconversión de formas cristalinas (Pág. 2) y métodos de preparación de formas cristalinas (Pág. 87). Por otra parte, se le recuerda al solicitante que el alcance de la solicitud está en la reivindicación independiente.

Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante afirma que “La forma C, la forma específica indicada en las nuevas reivindicaciones 1 a 5, se logra mediante una técnica de cristalización de conversión de suspensión en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo (no EtOAc) y a una temperatura elevada de 50°C. (Solicitud PCT, párrafo [00131]). Otras técnicas de cristalización de conversión de suspensión descritas para producir la Forma C en EtOAc requieren la siembra de cristales de la Forma C y temperaturas elevadas (Véase el párrafo [00303] y la Tabla 14 de la solicitud PCT).”

Esta Oficina reitera que la reivindicación 7 reclama “(...) proporcionar la Forma A del Compuesto 1 (...)” y “(...) cristalizar el compuesto (...)” pero en las reivindicaciones no se reclaman características del método como la temperatura, razón por la cual, estas características no son comparadas con el estado de la técnica. Adicionalmente la reivindicación 7 hace referencia a seleccionar uno los tres solventes (alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, acetato de etilo) o una combinación de los mismos, mas no a una mezcla específica y tampoco excluye el acetato de etilo como lo menciona el solicitante. Por lo que es pertinente emplear los documentos D1 y D2 para evaluar el nivel inventivo de la solicitud.

En referencia al argumento del solicitante, según el cual “Como se ilustra en los diferentes procesos anteriores, el compuesto en D1 es el resultado de una HPLC preparativa con acetonitrilo y agua. De hecho, hay muchos pasos en el proceso D1 que ocurren después del paso de EtOAc, es decir (...)” “(...) El proceso de D1 para crear el Compuesto Citado se realizó a temperatura ambiente y no menciona el uso de cristales de siembra de Forma C, lo que hace que las condiciones descritas en el párrafo [00303] sean inaplicables.”

Se aclara que la reivindicación 7 de la presente solicitud tiene en su preámbulo la expresión “que comprende”, la cual es de tipo abierto por lo que se interpreta que las



Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

reivindicaciones incluyen también elementos no mencionados en la reivindicación. De tal forma, que el método enseñado en D1 presente pasos adicionales, no es impedimento para emplear dicho documento para el análisis de Nivel inventivo de la presente solicitud. Adicionalmente, se reitera que como se mencionó anteriormente la reivindicación 7 no presenta la temperatura como una característica técnica esencial y tampoco se refiere a emplear cristales de siembra. No obstante la temperatura de cristalización es una variable que la persona del oficio normalmente versada en la materia podría estandarizar mediante procedimientos y optimizaciones que corresponden a las de rutina y no es posible establecer un efecto sorprendente asociado a su selección, teniendo en cuenta los resultados presentados en la descripción. En relación a emplear cristales de siembra de la Forma C, esta es una práctica de conocimiento general en los procesos de cristalización (D2, Pág. 19).

El solicitante sostiene que *“Por consiguiente, el compuesto sólido de D1 y la Forma C actualmente reivindicada se obtuvieron mediante diferentes procesos utilizando diferentes condiciones de procesamiento (solventes, temperaturas y tiempos de procesamiento). El compuesto sólido de D1 no se reclama en el presente caso. Por al menos estas razones, el rechazo de la obviedad debe retirarse.”*

Se aclara que, D1 no anticipa en su totalidad la presente invención, por lo tanto, el documento es empleado para evaluar el nivel inventivo y no la novedad de la solicitud. Asimismo, D1 ya había dado a conocer el Compuesto 1 y su actividad como modulador de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), mediada por su capacidad para modular el receptor GABA_A (Pág. 122, Ejemplo 20, Compuesto SA-4, Pág. 6, Líneas 13-14) y la capacidad que tienen los compuestos de fórmula (I) de aislarse y purificarse mediante procedimientos estándar conocidos (Pág. 82, Líneas 15-17) que incluyen la recristalización en acetato de etilo (Pág. 143, Ejemplo 52, Pág. 145, Ejemplo 55) y como lo menciona el solicitante no se refiere a la Forma C del Compuesto 1 ni a su método de preparación, por lo cual se emplea en combinación con D2, documento que, si bien no enseña de manera específica el Compuesto 1 reclamado en la presente solicitud, sí señala las características básicas para llevar a cabo un proceso de cristalización, los solventes de uso común, las variables que afectan el proceso y los métodos empleados en la industria farmacéutica (Pág. 76-139); es decir, la identificación de la forma sólida cristalina del Compuesto 1 de la reivindicación 1 y su método de preparación de la reivindicación 7 de la actual solicitud se consideran obvias y, en consecuencia, no tienen nivel inventivo.

El solicitante afirma que *“La Forma C es inesperadamente más estable termodinámicamente que otras formas descritas en la presente solicitud. El examinador dice que “No hay evidencia de que la forma cristalina proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporciona el sólido de D1”. El examinador está equivocado. En la presente solicitud se describe que la Forma C es más estable termodinámicamente que las Formas A o K desde la temperatura ambiente hasta 50°C. Incluso si el examinador hubiera logrado un caso prima facie de obviedad, el hecho de que el solicitante demuestre que la Forma C es inesperadamente estable refuta el rechazo de la actividad inventiva.”*

Esta Oficina aclara no hay evidencia del efecto técnico de la forma sólida cristalina del Compuesto 1, porque los resultados obtenidos en las pruebas de estabilidad no se comparan con la forma sólida amorfa sino que solo determinan la estabilidad de las formas cristalinas y se comparan entre ellas, *“Los datos indican que (1) la forma C es más estable*



Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

que la forma A a través del intervalo de temperatura de procesamiento completo (...)” (Pág. 113, 114). No obstante, se aclara que así se evidenciara este efecto, no sería sorprendente, puesto que la obtención de formas cristalinas estables corresponde a un trabajo rutinario en la obtención de polimorfos, teniendo en cuenta que D2 enseña como la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia, a menudo hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas diferentes. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de diferencias en el empaquetamiento molecular (D2, Pág. 1-3, Tabla 2). Las redes cristalinas de ingredientes activos como los farmacéuticos, son responsables de las diversas propiedades fisicoquímicas que influyen en características importantes tales como solubilidad, estabilidad termodinámica y mecánica, puntos de fusión, higroscopicidad, densidad y hábitos cristalinos; por lo tanto, la variación en las propiedades de las fases cristalinas tiene un efecto sobre la biodisponibilidad, estabilidad y fabricación de una forma sólida de un producto farmacéutico (D2, Pág. 1-4, 318-430). En consecuencia, la presente solicitud corresponde a una forma sólida alternativa del Compuesto I y su método de obtención, que logra el mismo efecto terapéutico que la forma base previamente conocida y su estabilidad no representa un avance en el estado de la técnica, ni un efecto inesperado.

El solicitante sostiene que “Incluso si una persona versada en la materia estuviera motivada para elegir el Compuesto Citado de D1, lo cual el solicitante no concede, la persona versada en la materia no tendría una expectativa razonable de que el Compuesto Citado fuera polimórfico, y ninguna expectativa razonable de éxito en llegar la Forma C. El examinador no ha citado una referencia con una forma polimórfica conocida del Compuesto 1.”

Se aclara que, D1 menciona que los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándar conocidos. Dichos procedimientos incluyen recristalización (Pág. 82, Líneas 15-17), adicionalmente D1 divulga que los compuestos de 19-NOR C3,3-esteroides C21-N-pirazolilo disustituidos cristalizan en acetato de etilo (Pág. 143, Ejemplo 52, Pág. 145, Ejemplo 55) y si bien el documento D2 no enseña de manera puntual las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud, el documento sí señala las características básicas para llevar a cabo un proceso de cristalización (Pág. 76-139). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de una nueva forma sólida envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad (D1, Pág. 122, Ejemplo 20) y que la capacidad de tener distintas formas cristalinas es una propiedad intrínseca de dicho compuesto como se enseña en D2 (Pág. 2, Resumen); es decir, la identificación de la forma sólida cristalina del Compuesto 1 de la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

El solicitante afirma que “Debido a esta imprevisibilidad, la preparación exitosa de un polimorfo es predominantemente un proceso de prueba y error. Una persona versada en la materia no puede predecir cuántas formas cristalinas tendría un fármaco activo, en qué condiciones y con qué propiedades farmacéuticas. La divulgación del Compuesto Citado en D1 no puede sugerir ni siquiera la existencia, y mucho menos un medio de elaboración, de una forma cristalina. Como se describió anteriormente, el Solicitante ha demostrado que las condiciones del proceso en D1 difieren del proceso para hacer la Forma C en la



Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

presente solicitud. La falta de conocimiento y la imprevisibilidad en el campo no proporcionan ninguna base para que la persona versada en la materia espere tener éxito en la producción de la Forma C actualmente reclamada.”

Esta Oficina reitera que como se menciona en D2, una vez se ha determinado la fase espacial de una sustancia y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas o solvatomórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y cómo podrían interconvertirse. Como mínimo, se debe determinar qué forma de cristal es el estado más estable (D2, Resumen, Pág. 2); por lo tanto también sería obvio para la persona normalmente versada en la materia encontrar las formas polimórficas más estables, sus condiciones de estabilidad e interconvertibilidad para el desarrollo óptimo del compuesto. Asimismo es importante mencionar que la evaluación de distintas formas cristalinas es un proceso completo y sistemático que ha avanzado mucho durante los últimos años y en un esfuerzo por comprender de una manera más integral se han implementado los sistemas de cristalización de alto rendimiento (HT). Estas metodologías utilizan un enfoque en el cual es posible evaluar un gran número de variables en paralelo. Los experimentos se realizan en pequeña escala para reducir la demanda de material y permitir la mayor cantidad de condiciones posibles, disminuyendo la actividad creativa dentro de esta clase de procesos altamente estandarizados (D2, Pág. 139 -141).

El solicitante sostiene que “De acuerdo con lo anterior y teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 no menciona, describe o sugiere de forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.”

Esta Oficina reitera que D1 y D2 son pertinentes para afectar la patentabilidad de la forma sólida cristalina del Compuesto 1, teniendo en cuenta que D1 ya había dado a conocer el Compuesto 1 (Pág. 122, Ejemplo 20) y su actividad para la prevención y el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con el SNC (Sistema Nervioso Central) (Resumen) y la posibilidad que tienen los compuestos de Fórmula (I) de cristalizar en acetato de etilo (Pág. 143, Ejemplo 52, Pág. 145, Ejemplo 55) y D2 divulga como la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas diferentes debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de su celda unitaria, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de diferencias en el empaquetamiento molecular. Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un polimorfo pueden conducir a diferencias observables que tienen implicaciones para el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos (Resumen Pág. 2-3). Por lo cual la persona del oficio versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre polimorfismo revelados en D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1 y la reivindicación 7. Por lo cual se consideran obvias.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0002596 el 12 de octubre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera:



Resolución N° 4769

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

“FORMAS CRISTALINAS DEL ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO Y MÉTODOS DE OBTENCION”.

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,

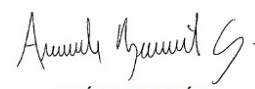
RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMAS CRISTALINAS DEL ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO Y MÉTODOS DE OBTENCION”.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a SAGE THERAPEUTICS INC., 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 9 de febrero de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2022.02.09
12:01:13 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.