

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 9228

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

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 21 de diciembre de 2018, con el N° NC2018/0014018, por GREEN CROSS CORPORATION y DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADO DE DIFENILMETANO", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2017/006271 del 15 de junio de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 854 el 8 de marzo de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°7107, notificado el 11 de mayo 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 presentaran 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 los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0014018 el 3 de agosto de 2021, respondieron oportunamente el requerimiento formulado y presentaron las reivindicaciones 1 a 4 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0014018 el 9 de agosto de 2021 presentaron las reivindicaciones 1 a 4 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud, sin embargo no se acepta este último capítulo reivindicatorio debido a que no se acredita el pago por modificaciones a las reivindicaciones de acuerdo con lo establecido en las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. En consecuencia, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2018/0014018 el 3 de agosto de 2021.

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 4 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0014018 el 3 de agosto de 2021, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:



Resolución N° 9228

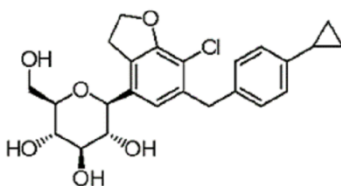
Ref. Expediente N° NC2018/0014018

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevas formas cristalinas de un derivado de difenilmetano que sea útil como inhibidor de SGLT.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del compuesto de formula c28, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.

[Formula c28]



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 nuevas reivindicaciones 1 a 4 no cumplen con el requisito de claridad porque para la caracterización de un polimorfo no es suficiente mencionar que el compuesto es un cristal e incluir algunos datos de ángulos de difracción, se aclara para una caracterización clara e inequívoca de un cristal es deseable definir otros parámetros, tales como:

El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal.

El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), relacionando por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5-90 grados.

Picos de espectroscopías Raman e IR.

Datos de espectroscopía RMN-C¹³.

Resultados de análisis térmico: TGA, DTA y DSC.



Resolución N° 9228

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de junio de 2016 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	US9034921	Diphenylmethane derivatives as SGLT2 inhibitors	19 de mayo de 2015
D2	Brittain 2009	Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA	2009

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de difenilmetano que tienen una actividad inhibidora contra el cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) (Resumen).

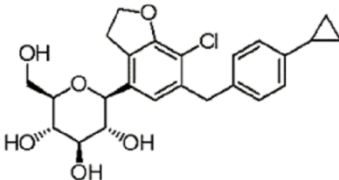
El documento D2² divulga el fenómeno de polimorfismo y cristalización que pueden sufrir diferentes sustancias y que hace que cambien sus propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), además, da a conocer diversas técnicas que permiten la obtención de polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten su caracterización (Págs. 318 a 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 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 cristal reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una forma cristalina de un compuesto de la siguiente formula c28.

[Formula c28]



caracterizada porque la forma cristalina tiene un espectro de difracción de rayos X (XRD) que incluye picos en ángulos de difracción (2θ) de 6.2° ± 0.2°, 7.2° ± 0.2°, 8.8° ± 0.2°, 17.6° ± 0.2°, 19.0° ± 0.2°, 22.5° ± 0.2° y 25.1° ± 0.2° en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu-Kα.”

¹<https://patents.google.com/patent/US9034921B2/en?q=US9034921>

²<http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98>

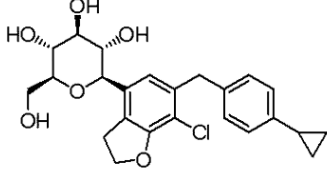
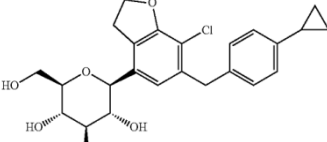
Resolución N° 9228

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

(Radicado N° NC2018/0014018 el 3 de agosto 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 (Todo el texto)
Compuesto c28 	Compuesto XXI-6  Columna 45	Información detallada del comportamiento polimórfico en el desarrollo farmacéutico polimorfismo y solvatomorfismo
espectro de difracción de rayos X (XRD) que incluye picos en ángulos de difracción (2θ) de 6.2° ± 0.2°, 7.2° ± 0.2°, 8.8° ±0.2°, 17.6° ± 0.2°, 19.0° ± 0.2°, 22.5° ± 0.2° y 25.1° ± 0.2° en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu-Kα	---	Divulga metodologías de preparación y caracterización de cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras. Además, métodos de cribado de alto rendimiento.

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga derivados de difenilmetano que tienen una actividad inhibidora contra el cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2), particularmente divulga el compuesto (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol [compuesto XXI-6] (columna 45) y menciona que este tipo de β-isómeros pueden ser sometidos a un proceso de cristalización (columna 18, líneas 6 y 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que el compuesto c28 se presenta como un cristal e incluye picos en ángulos de difracción (2θ) de 6.2° ± 0.2°, 7.2° ± 0.2°, 8.8° ±0.2°, 17.6° ± 0.2°, 19.0° ± 0.2°, 22.5° ± 0.2° y 25.1° ± 0.2°.

No obstante, no se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

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 un compuesto alternativo?

Sin embargo, la obtención de formas polimórficas y cristales es una práctica común en el desarrollo de medicamentos, tal como lo presenta el documento 2, donde se divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo y que la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los polimorfos de una sustancia, a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, por ejemplo, higroscopicidad, estabilidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad (ver Tabla 2 Pág. 3), esto debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes de vacíos

Resolución N° 9228

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

de sus celdas unitarias, es decir, los polimorfos de una sustancia tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular. Por lo cual, plantearse la posibilidad de obtener el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol divulgado en D1, como un cristal y caracterizarlo, resulta ser una práctica rutinaria y obvia, esto teniendo en cuenta además que desde el documento 1 se había planteado que los β -isómeros de difenilmetano podían ser sometidos a cristalización, así las cosas, la forma cristalina de la reivindicación 1 se deriva de manera evidente a partir del estado del arte citado, no causa un efecto técnico inesperado o sorprendente que pueda considerarse un salto cualitativo en la técnica y por lo tanto, no cumple con se considera inventiva.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al cristal de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto a la modificación de las reivindicaciones y el pago de examen

Los solicitantes respondieron oportunamente el requerimiento formulado y presentaron las reivindicaciones 1 a 4 en el radicado NC2018/0014018 del 3 de agosto de 2021, posteriormente en el radicado NC2018/0014018 del 9 de agosto de 2021 presentaron nuevas reivindicaciones 1 a 4 para que fueran tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud, sin embargo, se aclara que estas últimas reivindicaciones no pudieron ser aceptadas porque no se acreditó el pago por modificaciones a las reivindicaciones de acuerdo con lo establecido en las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. Se aclara además que, pese a que el solicitante indica en la respuesta que ha realizado el pago de examen, no se encuentra un pago asociado en el sistema para la modificación presentada en 9 de agosto de 2021, el pago realizado el 2 de agosto de 2021 se asocia a la primera modificación presentada, es decir, a las reivindicaciones del radicado NC2018/0014018 del 3 de agosto de 2021, para una segunda modificación se requería un segundo pago.

Respecto a la claridad de las reivindicaciones

El solicitante incluye en la reivindicación independiente los datos de ángulos de difracción e indica que *“Conforme a las modificaciones realizadas a las reivindicaciones que se presentan con este escrito, los solicitantes consideran que se han subsanado todas las objeciones del examinador y se da cumplimiento a lo establecido en las normas vigentes”*

Sin embargo, esta Oficina considera que la materia reclamada no cumplió con el requisito de claridad porque no definió de manera inequívoca el cristal, tal como se indicó anteriormente, al tratarse de un estudio de rayos X en polvo se requieren por lo menos 20 picos de ángulo de difracción para una caracterización completa, también podrían haberse incluido datos de otro tipo de análisis, tales como datos espectroscópicos o resultados de análisis térmico, sin embargo, ante la ausencia de una caracterización completa del cristal, se ratifica que la materia reclamada no cumplió con el requisito de claridad.



Resolución N° 9228

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

Respecto a la falta de nivel inventivo

El solicitante explica que *“Teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta con esta respetuosa respuesta, las solicitantes consideran que el espectro de difracción de rayos X (XRD) de la forma cristalina en cuestión de un compuesto de la Fórmula c28 mencionada en las reivindicaciones 1 a 4 (anteriores 15 -19) según enmendadas anteriormente no se describe en D1 y D2. Además, se prefiere la forma cristalina del compuesto de Fórmula c28 de la presente solicitud a una forma amorfa desde el punto de vista de ser excelente en estabilidad y no higroscopicidad y, por tanto, de tener propiedades fisicoquímicas que faciliten la formulación (ver p. 25, ll. 16 a 25 de la memoria descriptiva). Por lo anterior, se considera que las reivindicaciones como fueron modificadas no se ven afectadas por los documentos D1 y D2.”*

Se la aclara al solicitante que el análisis realizado es un análisis de nivel inventivo, en ese sentido, se ha reconocido la diferencia en cuanto a los ángulos de difracción reclamados y el documento del estado de la técnica más cercano, que es el documento 1, el cual ya había dado a conocer información relacionada con derivados de difenilmetano que tienen una actividad inhibidora contra el cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2), particularmente el compuesto (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol [compuesto XXI-6] (columna 45) y había dado a conocer que este tipo de β -isómeros podían ser sometidos a un proceso de cristalización (columna 18, líneas 6 y 7), en ese sentido, obtener cristales de ese compuesto ya había sido sugerido en el estado de la técnica, ahora bien, el documento 2 es pertinente porque da a conocer las ventajas que tiene la obtención de formas cristalinas de moléculas con actividad farmacológica; en esa publicación se enseña que diferentes empaquetamientos cristalinos tienen efectos sobre ciertas propiedades fundamentales a la hora de lograr formulaciones estables de productos farmacéuticos, así, obtener nuevas formas cristalinas de un compuesto conocido resulta ser un trabajo rutinario, al igual que su caracterización.

Ahora, en lo relacionado con la afirmación del solicitante en cuanto a que se prefiere la forma cristalina a la amorfa por tener mejor estabilidad y no higroscopicidad, factores que facilitan la formulación, esta Oficina considera primero, que ya es un conocimiento establecido que una forma cristalina es más estable y menos higroscópica que su amorfa, segundo, que ya es conocido que esto es deseable en formulación y tercero, que estas son afirmaciones teóricas que no están sustentadas por evidencia técnica que efectivamente muestre una mejora de propiedades entre las formas cristalinas reclamadas y el sólido amorfo, si bien se presentan algunos de estabilidad para el cristal no se presentaron datos comparativos del sólido amorfo, por lo tanto, se reitera que ante la ausencia de un efecto inesperado, las formas cristalinas reclamadas estarían al alcance de los conocimientos de la persona normalmente versada en la materia y sería obvias.

Que los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0014018 el 21 de diciembre de 2018, titularon la invención como: “MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADO DE DIFENILMETANO”. Sin embargo, no se acepta porque no se relaciona con la materia reclamada y de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “FORMAS CRISTALINAS DEL COMPUESTO (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-CLORO-6-(4-CICLOPROPILBENCIL)-2,3-DIHIROBENZOFURAN-4-IL)-6-(HIDROXIMETIL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3,4,5-TRIOI”.



Resolución N° 9228

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

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,

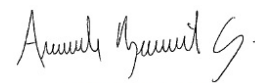
RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMAS CRISTALINAS DEL COMPUESTO (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-CLORO-6-(4-CICLOPROPILBENCIL)-2,3-DIHIDROBENZOFURAN-4-IL)-6-(HIDROXIMETIL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3,4,5-TRIOL”.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a GREEN CROSS CORPORATION y a DAEWOONG PHARMACEUTICAL 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 28 de febrero de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.02.28
23:00:22 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.