

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16077

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

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 AMGEN INC., presentó petición de divisional bajo el número de solicitud NC2018/0007784, correspondiente a la solicitud internacional PCT/US2014/041594 del 9 de junio de 2014, titulada "PROCESOS DE FABRICACIÓN Y FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE MDM2", la cual fue admitida a trámite asignándole el N° NC2020/0001111, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° 15293617, la cual se beneficia de la fecha de presentación 10 de diciembre de 2015 y de la fecha de prioridad invocada 10 de junio de 2013 en ella.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 762 el 31 de mayo de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 19767, notificado el 14 de diciembre 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° NC2020/0001111 el 08 de marzo de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2020/0001111 el 23 de octubre de 2020.

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 6 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0001111 el 23 de octubre de 2020, no cumplen el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

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).

Resolución N° 16077

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

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 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	WO2011153509	“Piperidinone derivatives as mdm2 inhibitors for the treatment of cancer”	08 de diciembre de 2011
D2	Britain H.G.	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 procesos de obtención de polimorfos (Págs. 318 a 430).

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, el compuesto cristalino reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “*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 N° NC2020/0001111 el 23 de octubre de 2020).

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:

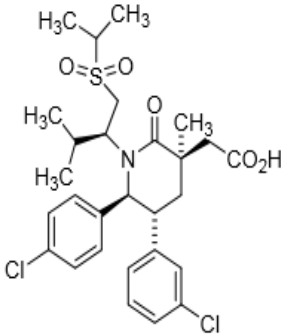
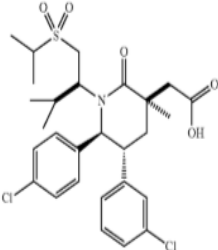
Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2011153509A1/en?q=WO2011153509>

² 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

Resolución N° 16077

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 (Pág. 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-(isopropilsulfonil)-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-(isopropilsulfonil)-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-(isopropilsulfonil)-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

Resolución N° 16077

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

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 y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico (D2: Capítulo 1, Pág. 2; Capítulo 12, Págs. 436 a 473).

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-(isopropilsulfonyl)-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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta en el radicado No. NC2020/0001111 el 08 de marzo de 2022, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) El solicitante presenta diferentes argumentos relacionados con:

a) Señala que probó diferentes solventes y concentraciones para la cristalización del Compuesto A sin éxito, dando como resultado solo el Compuesto A amorfo. Que el uso de diferentes solventes y combinaciones de los mismos, y los métodos de cristalización conocidos no dan como resultado la invención reclamada y menciona además que, obtuvo la forma cristalina anhidra del Compuesto A a partir del etanolato del Compuesto A (página 62, último párrafo y página 63, Tabla 3 de la solicitud PCT) no a partir del Compuesto A amorfo.

b) Imprevisibilidad del polimorfismo: El solicitante señala que cada compuesto es esencialmente una situación nueva, y el conocimiento y la comprensión más avanzados del fenómeno del polimorfismo sigue siendo tal que no podemos predecir con ningún grado de confianza si un compuesto es polimórfico, prescribir cómo hacer posibles polimorfos (desconocidos) o predecir cuáles pueden ser sus propiedades y que hay muy poca información disponible para guiar de manera general la predicción de la estabilidad de los compuestos en estado sólido, y mucho menos en sus diferentes formas sólidas o diferentes formulaciones. Posteriormente indica que no se sabe ni es obvio obtener realmente un polimorfo cristalino de un compuesto conocido debido a la imprevisibilidad de las propiedades físicas del compuesto y que varios factores pueden afectar la formación de polimorfos, tales como la composición o polaridad del disolvente, la concentración o el grado de sobresaturación, la temperatura, incluida la velocidad de enfriamiento y el perfil de enfriamiento, los aditivos, las semillas y la presencia de semillas, el pH y la agitación.

c) Higroscopicidad, estabilidad del estado sólido y de la solución y adecuado para el desarrollo de fármacos: El solicitante señala que el compuesto A no es higroscópico con un cambio de 0.2% en peso entre 0 y 95% de humedad relativa y 25°C. Luego señala que, la forma cristalina anhidra del Compuesto A es estable en condiciones aceleradas (plato abierto; 25°C / 60% RH, 40°C / 75% RH y 60°C / RH ambiente) para al menos 6 semanas,

Resolución N° 16077

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

sin degradación química ni cambios en la forma de los cristales y por tanto se espera que sea estable en condiciones ambientales. En cuanto a la estabilidad de la solución, el solicitante indica que la forma cristalina anhidra del Compuesto A es estable en varias soluciones bajo diferentes condiciones. No se detectan degradantes después de 14 días a 40°C y finalmente, frente a que es adecuado para el desarrollo de fármacos, el solicitante señala que el cristalino anhidro del Compuesto A es adecuado para un mayor desarrollo de fármacos para el tratamiento del cáncer en humanos, como lo demuestran los siete ensayos clínicos en humanos descritos en <http://www.clinicaltrials.gov>.

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

1) a) Frente al argumento relacionado con los solventes y concentraciones, es necesario resaltar el hecho de que en el pliego reivindicatorio no se está reivindicando como tal un proceso de preparación de la forma cristalina sino un compuesto específico caracterizado por el patrón de difracción de rayos-X, si bien el solicitante obtuvo la forma cristalina anhidra del Compuesto A a partir del etanolato del Compuesto A, lo anterior no se puso a consideración de esta Oficina puesto que no se reivindicó el proceso de preparación que tiene la serie de etapas lógicas específicas, solventes adecuados y demás condiciones especiales. Es más, ni siquiera en el pliego reivindicatorio se menciona que se trata del compuesto A referenciado en la descripción (ver descripción, págs. 67 a 84), el cual pueda vincularse entre la reivindicación 1 y los ensayos de cristalización del capítulo descriptivo.

b) Frente a la imprevisibilidad del fenómeno del polimorfismo, esta Oficina se permite indicar que el documento D1 específicamente indicaba la posibilidad de obtener formas cristalinas para los compuestos allí revelados (D1:pág. 129, líneas 12 a 15). Sumado a lo anterior, el documento D2 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, estabilidad, higroscopicidad y la velocidad de disolución, entre otros (D2: Capítulo 1, pág. 2; Capítulo 12, págs. 436 a 473) y además, da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo (D2: pág. 318). Por lo tanto, no existe evidencia del efecto técnico de la presente solicitud, cuando se consideran las enseñanzas del estado de la técnica y de los fenómenos asociados al polimorfismo.

c) Frente a las propiedades encontradas por el solicitante para su forma cristalina, es necesario indicar, tal como se señaló en el examen de fondo, 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

Resolución N° 16077

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

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.

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.

Que 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".

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

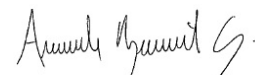
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "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".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a AMGEN 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 29 de marzo de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.03.29
23:00:25 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

³ 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

