

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 59277

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 31
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 16077 del 29 de marzo de 2022, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “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”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 11 de mayo de 2022 con el N° NC2022/0006142, la sociedad Amgen Inc., encontrándose dentro del término establecido para el efecto, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Nivel Inventivo.

Documento D1 y su diferencia con la invención denegada

La recurrente confirma que el documento D1 es el documento más cercano al referirse al compuesto de interés, su función terapéutica y la posibilidad de preparar polimorfos, adicionalmente, expresa que *“Ni D1 ni D2 enseñan la forma cristalina anhidra del Compuesto A, y mucho menos las excelentes propiedades de la forma cristalina anhidra que se ilustra a continuación.”*

Efecto técnico

Afirma que *“En este sentido, me permito señalar que el efecto técnico de las diferencias entre la presente invención y D1, es que la forma cristalina reclamada, que corresponde a la forma cristalina anhidra del Compuesto A, no es higroscópico con un cambio de peso del 0,2 % entre 0 y 95 % de humedad relativa a 25 °C (...) Adicionalmente, como se muestra en los datos de estabilidad de sólidos a continuación, 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, sin degradación química ni cambios en la forma de los cristales. Por lo tanto, se espera que el cristalino anhidro del Compuesto A sea estable cuando se almacena en condiciones ambientales.”*

Adicionalmente, asevera que *“Debido a la forma sólida ventajosa y la estabilidad de la solución, incluida la higroscopicidad, el cristalino anhidro del Compuesto A es adecuado*

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

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>, los cuales se adjuntan al presente escrito. En resumen, el Solicitante descubre el cristalino anhidro del Compuesto A a través de una extensa investigación. Las propiedades ventajosas del cristalino anhidro del Compuesto A conducen al desarrollo adicional para uso humano para tratar el cáncer.”

Problema técnico objetivo

Menciona la recurrente: “Es decir, el problema se relaciona con un polimorfo cristalino 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 que proporciona procesos para fabricar el compuesto, así como intermedios y procesos para hacer los intermedios, lo que mejora la vida útil de las formas cristalinas con respecto a otras formas cristalinas del mismo compuesto, y no cómo modificar la forma cristalina del 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 usando cualquier forma cristalina al azar.”

Anterioridad D2

Destaca que “(...) al ser un libro de uso general no podría guiar a una persona versada en la materia para acudir a las enseñanzas de dicho documento, porque en D2 no se encuentran revelados ni la forma cristalina específica ni los valores del índice de refracción XRPD $2\theta(^{\circ})$ en 8.4, 11.6, 12.3, 18.6, 19.0, 21.6, 23.5, 24.4, 29.4 y 30.4 ni la forma cristalina anhidra del Compuesto A, y mucho menos las excelentes propiedades de la forma cristalina anhidra.”

Igualmente, asegura que “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. El solicitante obtuvo finalmente 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. Dicho descubrimiento es sin duda inventivo”

Imprevisibilidad del polimorfismo

Adjunta una serie de 6 artículos relacionados con el tema (Lu, Pharmaceutical Research, Byrn, Moddix y Byrn), argumentando que “Como se describe en las referencias anteriores, se sabe que se pueden obtener varios polimorfos cristalinos dependiendo de varios disolventes y condiciones. Sin embargo, 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 como lo evidencian las referencias citadas antes mencionadas.

Además, para ejemplos como se evidencia en la referencia adjunta (Chemical Master, vol. 6, 1994, p. 1150), varios factores pueden afectar la formación de polimorfos. Dichos

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

factores son 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. Por ejemplo, se puede obtener un tipo de polimorfo cristalino enfriando soluciones saturadas calientes, y se puede obtener un tipo diferente de polimorfo cristalino evaporando parcialmente una solución saturada clara, incluso si se usa el mismo solvente en ambos métodos. Dados esos diversos factores que contribuyen a la formación de un polimorfo cristalino, existe un número infinito de combinaciones posibles. Por lo tanto, la formación de una determinada forma de polimorfo cristalino requiere un esfuerzo inmenso y la superación de obstáculos desafiantes e impredecibles, que no deberían considerarse obvios para una persona con conocimientos ordinarios en la técnica.”

Análisis realizado

En este punto, opina que el examen fue hecho de forma retrospectiva y que “*En conclusión, el Examinador debe recordar que para desvirtuar el nivel inventivo de una invención, el estado de la técnica debe indicar las enseñanzas suficientes para obviamente desarrollar la invención, y no sólo considerar si el arte previo pudiera indicarlo.*

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona del oficio normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades.

De esta forma, las reivindicaciones 1 a 6 previamente presentadas tienen novedad y nivel inventivo a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el estado de la técnica ya que los documentos D1 y D2 no contienen todas y cada una de las características técnicas esenciales de la presente invención, en concordancia con los lineamientos descritos en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00.”

Concesiones extranjeras.

Destaca que materia equivalente a la denegada fue concedida en más de 50 países y regiones del mundo, incluyendo Europa, Estados Unidos, Japón y Australia.

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) *todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso*”.

Nivel inventivo.

Documento D1 y su diferencia con la invención denegada

Esta Oficina coincide con la recurrente al identificar al documento D1 (WO2011153509) como el más cercano a la materia denegada, puesto que revela 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 como inhibidor de MDM2 en el tratamiento del cáncer

Resolución N° 59277

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

(Resumen, pág. 705-706 y ej. 362), así como la posibilidad de obtener sus formas cristalinas (pág. 129).

Pero, contrario a lo afirmado por la recurrente, la única diferencia es la presencia de la forma cristalina específica que se reclama, ya que las propiedades asociadas a la estabilidad no es una característica del compuesto, sino un resultado a alcanzar.

En conclusión, el documento D1 sí es el estado de la técnica más cercano y se diferencia únicamente en una característica de la invención denegada.

Efecto técnico

De la lectura de la descripción y de los ejemplos, se tiene que se identifican los diferentes polimorfos (1 y 2) del compuesto A, sus sales y solvatos, de igual forma, se describe la síntesis del compuesto A. Finalmente, se describen un experimento de cribado para la obtención de formas cristalinas.

De lo anterior, se aprecia que no hay evidencias de algún efecto real, mejorado o sorprendente asociado a la presencia de la forma cristalina reclamada.

En cuanto a los datos que adjunta con el escrito de recurso, se aprecia que la forma reclamada es estable y no higroscópica (cambios en dichas propiedades); pero dichos cambios ya estaban previstos para una persona versada en la materia, a través de las enseñanzas del documento D2, donde se expone claramente que hay variaciones de estabilidad, higroscopicidad entre los polimorfos de una misma sustancia de interés.

En conclusión, a pesar de evidenciarse un efecto técnico, éste no es sorprendente ni mejorado a la luz del estado de la técnica encontrado por esta Oficina.

Problema técnico objetivo

Contrario a lo afirmado por la recurrente, el problema técnico objetivo sí es la provisión de una forma alternativa a la ya encontrada en el documento D1, ya que, como se dijo anteriormente, el efecto encontrado no es mejorado ni sorprendente.

En consecuencia, el problema que plantea la recurrente no es de recibo por parte de esta Oficina.

Anterioridad D2

Se aclara que la anterioridad D2 (*Brittain*), es aquella que complementa lo faltante que revela el documento D1, a saber, la amplia presencia del polimorfismo en los compuestos de interés farmacéuticos 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, pág. 436 a 473). Igualmente, da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo (pág. 318) y su preparación por métodos de cristalización.

En conclusión, la persona versada en la materia, incluiría las enseñanzas de documento D2 al compuesto A del documento D1 con la expectativa de llegar al polimorfo reclamado

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

y que este tuviese cambios en propiedades como la estabilidad, afectando el nivel inventivo de la materia reclamada.

Finalmente se recuerda que la materia denegada se relaciona con una forma sólida en particular, por lo que los argumentos relacionados con métodos de obtención no son relevantes para el presente caso.

Imprevisibilidad del polimorfismo

En cuanto a los argumentos de la recurrente en este punto, tenemos que los estudios de polimorfismo en los activos de interés farmacéutico es algo ampliamente difundido en la materia, por lo que sería obvio encontrar los diferentes polimorfos de una misma sustancia con el fin de obtener una materia prima aceptable y con diferentes propiedades entre sí, de igual forma es común la obtención de dichos polimorfos a través de procesos usuales de cristalización que incluyen la preparación de soluciones sobresaturadas e inducir la cristalización por adición de un antisolvente (D2).

En cuanto a la especificidad y falta de predicción del polimorfismo, se recuerda que igualmente su estudio es algo de obligación dentro de los estudios de preformulación farmacéutica y, a pesar de ser algo dispendioso, no implica una actividad inventiva, ya que implica operaciones usuales de cambio de solventes y/o temperaturas en operaciones de cristalización.

En cuanto a los anexos que cita y utiliza la recurrente, se aclara que, si bien mencionan los aspectos resaltados por ella, es decir, la impredecibilidad o la falta de reproducibilidad de ciertas técnicas, lo cierto es que todos demuestran que el polimorfismo es ampliamente extendido dentro de los compuestos de interés farmacéutico y que hay características comunes como la presencia de diferentes propiedades fisicoquímicas entre los diferentes cristales de una misma sustancia (solubilidad, estabilidad, punto de fusión) y, de ahí, sea importante la elucidación de las diferentes formas cristalinas durante el desarrollo de medicamentos para llegar a productos finales que cumplan todos los requerimientos de calidad, seguridad, así como el resto de requisitos que las regulaciones de diferentes países exigen. Contrario a lo expuesto por la recurrente, lo que se resalta es que el polimorfismo es algo ampliamente estudiado, con hechos ya conocidos, con metodologías de identificación ya establecidas e, incluso, con avances en técnicas predictivas y metodologías computacionales que facilitan la identificación de esta clase especial de propiedad del estado sólido, así como el amplio uso de técnicas de cristalización con diferentes solventes y temperaturas que permiten la obtención de éstos.

En conclusión, los anexos A a E, ajuntados por parte de la recurrente, no ayudan a resaltar el nivel inventivo del polimorfo que se pretende proteger.

Análisis efectuado

En este punto se insiste en que, antes de la fecha de prioridad reclamada (10.06.2013) ya existía el compuesto de fórmula A, su actividad farmacéutica y su posibilidad de obtener sus formas cristalinas (D1), así como el polimorfismo y su estudio dentro del campo de la preformulación farmacéutica que obliga a obtener el cristal más adecuado para su posterior inclusión en formas farmacéuticas (D2). Por lo tanto, la persona versada en la materia combinaría las enseñanzas de las anterioridades citadas para llegar a la

Resolución N° 59277

Ref. Expediente N° NC2020/0001111

materia reclamada, con la expectativa de obtener compuestos sólidos cristalinos y estables, afectando el nivel inventivo de la solicitud.

Concesiones extranjeras.

De la revisión de los documentos de patente presentados por la sociedad recurrente, se advierte que, efectivamente, las concesiones extranjeras citadas existen, sin embargo, al ser un privilegio otorgado en cada país, prevalece la independencia de las Oficinas de Patentes en cuanto al estudio de sus solicitudes, razón por la cual las concesiones extranjeras nombradas por el solicitante no son vinculantes para el estudio de la materia denegada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 16077 de 29 de marzo de 2022, por medio de la cual se denegó patente de invención a la creación denominada: “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”, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad Amgen Inc., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 31 de agosto de 2022

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.08.31
17:01:28 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.