

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 10 de junio de 2019, con el N° NC2019/0006018, por PTC THERAPEUTICS MP, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIMORFOS DE SEPIAPTERINA Y SUS SALES", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/063517 del 28 de noviembre de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 863 el 19 de junio de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2074, notificado el 13 de febrero de 2023, 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° NC2019/0006018 el 11 de mayo de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 18 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 18 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0006018 el 11 de mayo de 2023, 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 proporcionar formas sólidas estables del compuesto sepiapterina.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona las formas cristalinas D y F de la base libre de sepiapterina caracterizadas por sus picos de difracción de rayos X en polvo, composiciones que las comprenden y un método para preparar la forma F cristalina.

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

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:

- Las reivindicaciones 1 a 4 y 5 a 8 no son claras, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. Cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:
 - El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
 - En el caso en el que no se cuente con el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, la forma cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con los datos del método DSC.
- Las reivindicaciones 9 a 12 no están enteramente sustentadas en la descripción, nada en el capítulo descriptivo muestra el desarrollo de una composición que comprenda una forma cristalina de sepiapterina o una sal cristalina del compuesto y su efecto técnico. En los ejemplos del capítulo descriptivo se observan métodos para preparar formas cristalinas de la base libre y sales cristalinas de sepiapterina (Pág. 56 a 62).

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de noviembre 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	US9181254	“Method for producing sepiapterin and tetrahydrolactoylpterin”	10 de noviembre de 2015
D2	US20060040946	“Methods and compositions for the treatment of metabolic disorders”	23 de febrero de 2006
D3	Brittain H. G., 2da edición, Informa Healthcare	“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”	2009

D1¹ divulga métodos para preparar sepiapterina y sus análogos (Resumen).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/a6/25/86/d737d422e201ca/US9181254.pdf>

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

D2² divulga métodos y composiciones para tratar trastornos metabólicos que comprenden el compuesto BH4 y sus análogos (Resumen).

D3³ divulga la propiedad que tienen los compuestos farmacéuticos de tener distintas formas cristalinas que pueden ser aisladas y que tienen 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 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: “La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de 10.9°±0.5, 17.8°±0.5, 24.9 °±0.5, 26.7°±0.5, 26.8°±0.5, y 28.3°±0.5 medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu Kα o calculado de difracción de rayos X.” (Radicado N° NC2019/0006018 el 11 de mayo de 2023)

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 D3 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	D3
Forma D cristalina de la base libre de sepiapterina	s-sepiapterina forma cristalina (Col. 32, Ejemplo 13)	Formas cristalinas de productos farmacéuticos, su utilidad, ventajas y la formación de las mismas. (Pág. 76-130, 185-226)
Picos de difracción de rayos X con ángulo de difracción 2θ (°) en 10.9°±0.5, 17.8°±0.5, 24.9 °±0.5, 26.7°±0.5, 26.8°±0.5, y 28.3°±0.5	-----	Diferentes estructuras cristalinas. Se detectan mediante DSC, difracción de rayos X en polvo. (Pág. 318 - 342)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto cristalino de s-sepiapterina o 2-amino-6-[(2 S)-2-hidroxiopropanoil]-7,8-dihidro-1H-pteridin-4-ona (Col. 32, Ejemplo 13), útil para tratar trastornos relacionados con tetrahidrobiopterina (BH4) como miocarditis, vasoespasm coronario, hipertrofia cardiaca, entre otros (Col. 1, Línea 14 a 25). D1 también enseña que los compuestos sepiapterina, lactoilpterina, tetrahidrolactoilpterina o una sal de las mismas pueden separarse de una mezcla de reacción recuperando los cristales precipitados mediante filtración. Se pueden realizar varios tratamientos cromatográficos, recrystalización y otros tratamientos (Col. 26, Línea 21-25).

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/b8/8b/82/a08cac8cc668fd/US20060040946A1.pdf>

³Harry G. Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición, 2009.



Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1, consiste en que es específicamente la Forma D de sepiapterina caracterizada por difracción de rayos X en polvo.

El efecto técnico asociado a la diferencia es que la Forma D cristalina caracterizada por el patrón de difracción de rayos X en polvo proporciona una estabilidad mejorada frente a la humedad y la temperatura comparada con la Forma A.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el producto sólido cristalino divulgado en D1 para proporcionar un producto sólido cristalino alternativo?

Sin embargo, D3 se refiere a formas cristalinas de compuestos farmacéuticos que exhiben una variedad de propiedades físicas debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de su celda unitaria; los polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las distintas formas de empaquetamiento molecular y que tienen implicaciones para el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de un compuesto. Por lo que resulta crítico establecer posibles formas polimórficas o solvatomorfas de una sustancia, determinar los límites de estabilidad y cómo podrían ser interconvertidas, para encontrar la forma de cristalina más estable, porque a menos que las circunstancias atenuantes dicten lo contrario, esta forma sería la que se eligiera para el desarrollo continuo (Resumen Pág. 2-3). Adicionalmente, D3 enseña métodos para el análisis de las estructuras cristalinas de un compuesto entre los que se encuentran la difracción de rayos X en polvo (Pág. 318).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre formas cristalinas de compuestos farmacéuticos revelados en D3, en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no mencionan 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 tienen nivel inventivo.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 1, también aplica para la reivindicación independiente 5, puesto que dicha reivindicación también se refiere a una forma cristalina de sepiapterina. En consecuencia, la reivindicación 5 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Col. 32, Ejemplo 13) y D3 (Pág. 76-130, 185-226).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 5, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 9 está referida a: *“Una composición que comprende una Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.”* (Radicado N° NC2019/0006018 el 11 de mayo de 2023)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 9, y las reveladas en los documentos D1 y D3 que representan el estado de la técnica:

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

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

Características esenciales	D1	D3
Composición	Fármaco terapéutico y profiláctico (Col. 1, Línea 44)	Importancia del polimorfismo en composiciones que incluyen compuestos activos farmacéuticos.
Forma D crystalina de base libre de sepiapterina O Forma F crystalina de base libre de sepiapterina	Forma crystalina de s-sepiapterina (Col. 32, Ejemplo 13)	

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 9 porque divulga un fármaco terapéutico y profiláctico útil para las disfunciones cerebrales que es el compuesto cristalino de s-sepiapterina (Col. 32, Ejemplo 13), el compuesto se emplea para tratar trastornos relacionados con tetrahidrobiopterina (BH4) como miocarditis, vasoespasmo coronario, hipertrofia cardíaca, entre otros (Col. 1, Línea 14 a 25). El documento también enseña que un estudio reciente ha revelado que, en comparación con BH4, la sepiapterina puede atravesar más fácilmente la barrera hematoencefálica para entrar fácilmente en el tejido. El estudio ha informado que la sepiapterina administrada por vía periférica atraviesa la barrera hematoencefálica y se convierte en BH4 en el cerebro, lo que eleva el nivel de BH4 en el cerebro (Col. 1, Línea 39-44).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 9 y la composición divulgada en D1 consiste en incluir la Forma D cristalina o la Forma F cristalina de la base libre sepiapterina.

No hay evidencia de que incluir la Forma D cristalina o la Forma F cristalina de sepiapterina proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporciona el objeto de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 para proporcionar composiciones alternativas?

Sin embargo, el estado de la técnica D3 enseña la importancia de la selección de formas y caracterización de materiales sólidos como un aspecto esencial de la preformulación incluso se ha incluido como un paso inicial en el esquema de desarrollo de un producto farmacéutico y es consistente con la guía regulatoria mundial documentos y la reciente Iniciativa de Ruta Crítica de la FDA. D3 también enseña la influencia del procesamiento primario (operaciones unitarias utilizadas para fabricar fármaco a granel) y procesamiento secundario (operaciones unitarias utilizadas para fabricar producto farmacéutico) sobre las formas sólidas de los materiales involucrados. De acuerdo con los estudios la ocurrencia de cambios en la forma sólida de la materia prima durante la fabricación puede tener efectos dramáticos en la estabilidad del producto (química o física), la trabajabilidad del material y eficiencia del proceso (viabilidad del procesamiento posterior), rendimiento del producto (alteraciones en el comportamiento compuesto) y fallas del producto (retiros debido a eventos catastróficos) (Pág. 510).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir otras formas sólidas de base libre de sepiapterina teniendo en cuenta las enseñanzas de D3, en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 9. Por lo cual se considera obvia.

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Las reivindicaciones dependientes 10 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación dependiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

En el presente caso, el método reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 13 está referida a: *“Un método para preparar una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 que comprende preparar una suspensión de una primera forma cristalina de sepiapterina en agua, acetona/agua, isopropanol/acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano, aislar la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de la suspensión mediante filtración, y secar la Forma D cristalina calentando a 40-60 °C durante 0.5-10 horas bajo vacío para preparar la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina.”* (Radicado N° NC2019/0006018 el 11 de mayo de 2023)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 9, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Método para preparar una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina	Método para preparar s-sepiapterina forma cristalina	Método para preparar una forma cristalina de BH4 (análogo de s-sepiapterina)
Preparar suspensión de una primera forma cristalina de sepiapterina en agua, acetona/agua, isopropanol /acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano	Añadir agua y etanol a diclorhidrato de S-tetrahidrolactoilpterina (Col. 32, Ejemplo 13)	Preparar una suspensión de una forma cristalina menos estable en un solvente seleccionado de acetona, tetrahidrofurano, isopropanol o mezclas (Párr. 0123, 0124)
Aislar la Forma D cristalina por filtración	Aislar los sólidos de la suspensión a través de filtración (Col. 32, Ejemplo 13)	Aislamiento por filtración (Párr. 0127)
Secar la Forma D para obtener la Forma F 40 a 60°C 0.5 a 10 horas	Secar ----- ----- (Col. 32, Ejemplo 13)	Secar al vacío la Forma E para obtener la Forma J 20 a 50°C menos de 20 horas (Párr. 0124, 0133, 0154)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque divulga un método para preparar s-sepiapterina cristalina que comprende las etapas de añadir agua y etanol a diclorhidrato de S-tetrahidrolactoilpterina, añadir a la mezcla una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, agitar, añadir una solución acuosa de sulfito de sodio a la mezcla de reacción; recuperar los cristales mediante filtración y secar a presión reducida, para producir así S-sepiapterina (Col. 32, Ejemplo 13).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 13 y el método de D1 consiste en preparar una suspensión de la Forma D en un solvente seleccionado de agua, acetona/agua, isopropanol /acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano y secar entre 40 y 60°C durante 0.5 a 10 horas para obtener la Forma F.

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

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede



Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, el incluir la etapa de preparar una suspensión de una primera forma cristalina para obtener otra secando entre 40 y 60°C por 0.5 a 10 10 horas, ya está divulgado en D2 que se refiere a métodos para preparar formas cristalinas de BH4 (análogo de s-sepiapterina) que comprende convertir la forma B dispersando la otra forma de BH4 en un solvente a temperatura ambiente, agitar la suspensión durante un tiempo suficiente para producir la forma B polimorfa, aislar la forma B cristalina y eliminar el solvente de la forma aislada B. Los solventes adecuados para preparar la suspensión incluyen, entre otros etanol, isopropanol y acetato de isopropilo o mezclas de disolventes (Párr. 0123, 0124). D2 también menciona que las condiciones y los métodos de secado son conocidos y el secado del producto aislado o la eliminación del agua puede llevarse a cabo aplicando temperaturas elevadas en un rango de 30°C a 80°C, bajo vacío o temperaturas elevadas y vacío (Párr. 0141). En una modalidad preferida D2 enseña que la forma E del polimorfo puede transformarse en el polimorfo J al secarse al vacío a temperaturas moderadas, lo que puede significar entre 20°C y 50°C a presiones entre 0 y 100 mbar. La forma E es especialmente adecuada para formulaciones en formas semisólidas debido a su estabilidad a humedades relativas altas (Párr. 0154).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia tiene motivación suficiente a partir de D2 para plantearse de forma obvia la obtención de una nueva forma cristalina del compuesto sepiapterina, conocido en D1. Por lo tanto, esta Oficina considera que el método reclamado se deriva de manera evidente a partir de los documentos D1 y D2, por lo tanto, no representa un salto cualitativo en la técnica y carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 14 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 13, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad

El solicitante afirma que:

“En respuesta a la anterior objeción, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho el Capítulo Reivindicatorio aquí adjunto ha sido modificado y particularmente las nuevas reivindicaciones se dirigen a mencionar picos en un ángulo de difracción 2θ (°) medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu Kα, así como un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Sin embargo, me permito resaltar que según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, no existe una forma estándar, aceptada de manera universal para reportar un polimorfo, ya que, si bien un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación por sus parámetros fisicoquímicos, no es demandante que dichos parámetros fisicoquímicos deban ser incluidos en una misma reivindicación, pues lo verdaderamente importante es precisamente caracterizar el polimorfo de forma correcta. Por lo anterior, respetuosamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto, ya que las características ahora mencionadas son claras y concisas y cumplen a cabalidad con las disposiciones de la Decisión 486.”

En primer lugar es oportuno aclarar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, solo establece los lineamientos para el examen de patentabilidad, pero en cada caso particular la evaluación de la solicitud se hace teniendo en cuenta todo el contexto en el que se encuentra la materia reclamada y en el presente caso considerando que las reivindicaciones deben ser claras por si solas sin necesidad

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

de remitirse a la descripción, la definición de las formas cristalinas D y F no es clara y como se puede ver en la tabla 4, al considerar los puntos reclamados en las reivindicaciones 1 y 5 teniendo en cuenta una incertidumbre de ± 0.5 , los espectros de las Formas A, F y D se traslapan y no es posible diferenciar de manera clara e inequívoca una de las otras.

Tabla 4. Comparativo de los picos de difracción de rayos X en un ángulo de refracción 2θ de las Formas A, D y F

FORMA D			FORMA A			FORMA F		
10,4	10,9	11,4	10,8	11,3	11,8	13,5	14	14,5
17,3	17,8	18,3	17,1	17,6	18,1	14,1	14,6	15,1
24,4	24,9	25,4	23,9	24,4	24,9	19,4	19,9	20,4
26,2	26,7	27,2	25,7	26,2	26,7	21,7	22,2	22,7
26,3	26,8	27,3	26,7	27,2	27,7	24,8	25,3	25,8
27,8	28,3	28,8	28,4	28,9	29,4	31,9	32,4	32,9

Por lo anteriormente expuesto esta Oficina considera que la materia reclamada no supero las objeciones de claridad con respecto a la caracterización de las formas cristalinas D y F, porque estas, no se definieron correctamente; teniendo en cuenta que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como: el patrón de difracción de Rayos X en monocristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato. En el caso en el que no se cuente con el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, la forma cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con los datos del método DSC. En el presente caso las reivindicaciones 1 y 4 no incluyen parámetros adicionales al XRPD, por lo que no cumplen con las disposiciones del Art. 30 de la Decisión 486. Adicionalmente se le recuerda al solicitante que el alcance de la solicitud está en la reivindicación independiente la cual debe definir la invención con todas sus características técnicas esenciales.

En referencia al argumento del solicitante, según el cual:

“(…) en cuanto a las reivindicaciones 33-36, en efecto, éstas ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 9-12 y se dirigen a una composición que comprende una Forma D cristalina de base libre de sepiapterina o una Forma F cristalina de base libre del mismo componente. Así, la nueva materia ahora reivindicada cuenta con pleno sustento en la página 2, líneas 4-5, página 3, líneas 30-36 y páginas 36-39 de la memoria descriptiva de la solicitud PCT. Por lo anterior, es innegable que la materia reclamada cumple con los requerimientos dispuestos en la Decisión 486. En consideración a lo anterior, solicito retirar las objeciones al respecto.”

Se aclara que la objeción respecto al sustento de las reivindicaciones 9 a 12 persiste, porque estas no se encuentran debidamente sustentadas en la descripción ya que las modalidades preferidas no incluyen el desarrollo de una composición que comprenda las formas D y F cristalinas de sepiapterina y el efecto técnico asociado a incluirlas.

El solicitante sostiene que:

“Particularmente, en este segundo oficio técnico lo que observamos es que mas allá de hablar sobre generalidades y ventajas del polimorfismo, el examinador nunca logró demostrar mediante argumentos técnicos las razones por las cuales un versado en la materia habría obtenido específicamente las formas cristalinas D y F reclamadas por el solicitante. Exponer las generalidades y ventajas del polimorfismo no hace obvio ni evidente el desarrollo de formas cristalinas específicas como se demuestra en la descripción de la presente solicitud. Hablar sobre generalidades de polimorfismo es simplemente una lectura simplista de su despacho que pasa por alto los verdaderos desafíos en la obtención de formas cristalinas de un compuesto.

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Por ejemplo, un versado en la materia sabe que es ventajoso o ideal obtener un agente activo que tenga una mejor solubilidad o que tenga una mejor biodisponibilidad o que tenga menos efectos secundarios o efectos tóxicos. Sin embargo, estas ventajas o estos efectos beneficiosos no hacen que el desarrollo de una nueva molécula con dichas ventajas sea obvia o evidente para un versado en la materia. Lo que un examinador debería demostrar en este caso es que el desarrollo de dicha molécula haya sido obvia o evidente desde el punto de vista estructural.

Específicamente, para el caso de los polimorfos, en un análisis juicioso y correcto de nivel inventivo, el examinador debe demostrar POR QUÉ habría sido obvio el desarrollo de las formas cristalinas D y F reivindicadas. Al leer el segundo oficio técnico no encontramos un solo extracto en donde esto se haya demostrado o se haya hecho patente este hecho mediante argumentos técnicos. Por ejemplo, en el instructivo de patentabilidad se establece lo siguiente frente al examen de nivel inventivo:

“La invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico”.

En primer lugar en relación con el argumento del solicitante que se refiere a los desafíos en la obtención de formas cristalinas es importante aclarar que en la actualidad 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.⁴

En segundo lugar se aclara que la presente solicitud no tiene como objeto el desarrollo de una nueva molécula con propiedades mejoradas como lo menciona el solicitante, la solicitud tiene por objeto proporcionar formas cristalinas de una molécula ya conocida. 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, Col. 32, Ejemplo 13) y que la capacidad de tener distintas formas cristalinas es una propiedad intrínseca de dicho compuesto como se enseña en D3 (Pág. 2, Resumen); es decir, la identificación Formas D y F cristalinas de sepiapterina de las reivindicaciones 1 y 5 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

El solicitante argumenta que:

“El instructivo de patentabilidad es muy claro en establecer que no basta con la existencia de elementos de manera aislada para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad enseñen de manera obvia la manera de llegar a la solución al problema técnico. Para el caso de un polimorfo, no basta con la sola existencia de un documento que hable sobre generalidades de polimorfos, en este caso D3, ya que dicho documento no revela ni sugiere la manera de llegar de forma obvia a las formas cristalinas D y F actualmente reivindicadas. Resaltamos en negrilla “manera de llegar” porque aquí es donde está precisamente la obviedad o no de una invención. Es así como los elementos del arte previo deben indicarle al versado en la materia la manera de llegar de forma obvia

⁴Morissette, S, et al. (2004). High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. Advanced Drug Delivery Reviews. 56 (3). Recuperado desde : https://www.researchgate.net/publication/8617384_High-throughput_crystallization_Polymorphs_salts_co-crystals_and_solvates_of_pharmaceutical_solids

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

a la invención reivindicada (solución). En el caso del polimorfismo no es posible saber a priori cual forma cristalina de todas las que puede tener un compuesto es la que va a tener el mejor comportamiento fisicoquímico para su posterior desarrollo. Por esta razón, decir que las enseñanzas del documento D3 hacen obvio el desarrollo de las formas cristalinas D y F es una observación completamente errónea y simplista ya que dicho documento habla únicamente sobre las generalidades de los polimorfos, pero en ninguna parte de dicho documento se hace obvio o evidente el desarrollo específico de las formas cristalinas D y F tal como lo exige un correcto análisis de nivel inventivo. Como expusimos previamente, el examinador pasa completamente por alto los verdaderos desafíos a los que se enfrente un versado en la materia en el desarrollo de una forma cristalina que proporcione las mejores propiedades fisicoquímicas para su posterior desarrollo.

Ahora bien, en este punto, es de vital importancia llamar nuevamente la atención de ese Despacho en el hecho que el polimorfismo si es un fenómeno altamente impredecible que depende de muchas variables y, por lo tanto, obtener la forma cristalina deseada de un compuesto específico es una tarea compleja que no es obvia en vista de la técnica anterior citada.”

Es oportuno aclarar que, D3 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 presente solicitud, D3 se emplea como documento complementario junto con D1 que es considerado el estado de la técnica más cercano a la solicitud actualmente reclamada. Asimismo, como se mencionó anteriormente D1 ya había dado a conocer un compuesto cristalino de s-sepiapterina o 2-amino-6-[(2S)-2-hidroxiopropanoil]-7,8-dihidro-1H-pteridin-4-ona (Col. 32, Ejemplo 13) y su actividad para tratar trastornos relacionados con tetrahidrobiopterina (BH4) como miocarditis, vasoespasma coronario, hipertrofia cardiaca, entre otros (Col. 1, Línea 14 a 25); D1 se emplea para el estudio de patentabilidad en combinación con D3, documento que, si bien no enseña de manera puntual las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud, sí señala las características básicas para llevar a cabo un proceso de cristalización (Pág. 76-139) así como las propiedades que pueden tener dichos cristales (Pág. 4-14, 185-191). Por lo que la identificación de las Forma D y F de sepiapterina de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Asimismo, se aclara que si bien es cierto que solamente algunas formas cristalinas presentan propiedades farmacotécnicamente deseables (D3, Resumen, Pág. 2), en este caso los hallazgos en relación a las características fisicoquímicas de las formas cristalinas de sepiapterina, son el resultado de un trabajo rutinario, en el cual el objetivo del investigador consiste en determinar las propiedades fisicoquímicas del compuesto, y el efecto de sus formas sólidas en las propiedades fisicoquímicas del activo, para seleccionar aquella que eventualmente pueda representar una ventaja industrial.

El solicitante sostiene que:

“Específicamente, en ninguna de las referencias en las que se basó el Examinador se establece ninguna expectativa de que existieran diferentes formas sólidas de sepiapterina y mucho menos con los efectos técnicos inesperados observados con las formas cristalinas reclamadas. Es más, no existe ninguna base en la técnica que hubiera llevado a un experto a llegar a las formas cristalinas D y F reclamadas por esta invención, con las mismas características y ventajas especificadas.

Básicamente, una persona versada en la materia y el campo técnico de la presente invención no tendría forma de predecir si un compuesto puede o no formar polimorfos, y mucho menos qué polimorfos se pueden formar y qué propiedades beneficiosas pueden poseer. Por ejemplo, D2 ciertamente no proporciona ninguna indicación sobre el polimorfismo de la sepiapterina, ya que todos los datos de esa solicitud están relacionados con la tetrahidrobiopterina (BH4) y no con la sepiapterina. Por otro lado, D3

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

falla en remediar las deficiencias de D1 y D2, ya que sólo proporciona una descripción general del polimorfismo en los sólidos farmacéuticos y no brinda ninguna orientación con respecto a la sepiapterina. En consecuencia, un experto en la técnica no habría tenido una expectativa razonable de éxito para llegar a los polimorfos reivindicados en vista de la combinación de D1, D2 y D3.”

En primer lugar esta Oficina aclara que contrario a lo que afirma el solicitante D1 divulga una forma cristalina de sepiapterina lo cual en principio es una clara sugerencia de que la molécula presenta polimorfismo y D3 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 para proporcionar otras formas cristalinas de sepiapterina con propiedades fisicoquímicas mejoradas, la persona del oficio versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre polimorfismo revelados en D3 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1 y 5. Por lo cual las Formas D y F de sepiapterina se consideran obvias y no tienen nivel inventivo.

En segundo lugar también es importante aclarar que el documento D2 es pertinente para el estudio de patentabilidad de la reivindicación 13, que es la reivindicación de método, porque pertenece al mismo campo técnico y menciona que: “Las composiciones y métodos descritos en el presente documento no se limitan al uso de una forma particular de BH4, o una forma de un análogo o derivado de BH4. De hecho, se contempla que las composiciones y métodos dentro del alcance de esta invención incluyen todas las composiciones que comprenden cualquier forma de BH4, y cualquier forma de un análogo o derivado del mismo en una cantidad efectiva para lograr su propósito previsto. Los ejemplos no limitantes de análogos para usar en las composiciones y métodos descritos en el presente incluyen pteridina, pterina, neopterina, biopterina, 7,8-dihidrobiopterina, 6-metiltetrahydropterina y otras tetrahydropterinas 6-sustituidas y otras tetrahydropterinas 6-sustituidas, sepiapterina, 6,7 -Dimetiltetrahydropterina, 6-metilbiopterina y otras biopterinas 6-sustituidas, y otros análogos que se describen en la técnica.” (Párr. 0111). Por lo que el documento es pertinente para evaluar el nivel inventivo de la reivindicación 13 de la presente solicitud en combinación con D1.

El solicitante menciona que:

“(…) amablemente me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que no es razonable observar en dos Oficios Técnicos dirigidos a evaluar la misma invención, cómo el raciocinio del Examinador cambia de forma tan inconsecuente y más aún al saber que en efecto la obtención de formas cristalinas como las aquí reclamadas, al no ser un trabajo rutinario para una persona experta en la materia, resulta en una invención con características indistinguibles de aquellas encontradas en la técnica anterior citada, en donde por cierto, no existe ni la más mínima sugerencia de cómo una persona medianamente versada en la materia podría obtener la estabilidad de estas formas cristalinas frente a condiciones de temperatura y humedad.

Por otro lado, con el fin de ahondar lo anterior, me permito señalar que la reivindicación 1 ahora se refiere a la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina, y la reivindicación 6 se refiere a la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina. Las reivindicaciones restantes y dependientes de las mismas, incorporan estas características por referencia. Así, me permito manifestar que el Solicitante de esta invención ha descubierto formas cristalinas de sepiapterina que son sorprendentemente estables, y si bien se conoce de

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

la técnica que la sepiapterina se degrada en condiciones ambientales, incluso a temperatura ambiente, en presencia de agua y bajo exposición a la luz solar (ver por ejemplo, Descripción PCT de esta solicitud página 1, líneas 24-26), por lo que la degradación reduce la eficacia de la sepiapterina como medicamento. Por tanto, la estabilidad de la sepiapterina es una propiedad importante a ser considerada al momento de evaluar esta solicitud y en consecuencia, no sería obvio, a priori, para un experto en la técnica que las Formas F y D cristalinas tendrían una estabilidad superior a otras formas de sepiapterina.

Adicionalmente, la presente invención demuestra un resultado sorprendente y ventajoso al evidenciar que las Formas cristalinas F y D de base libre de sepiapterina tienen una estabilidad mejorada. En particular, el ejemplo 11 de la solicitud describe estudios de estabilidad realizados en varios polimorfos cristalinos de sepiapterina. Estos resultados se describen en las Tablas 24 y 25 (resumidas), a continuación: (...)

Así, como indican estos datos, las formas cristalinas F y D de base libre de sepiapterina fueron significativamente más resistentes a la degradación que la forma cristalina A de base libre de sepiapterina. Además, el Ejemplo 12 de la presente solicitud, dirigido a evaluar la estabilidad de los polimorfos D y F de base libre de sepiapterina al almacenamiento, proporciona datos adicionales útiles que demuestran aún más esta característica. Por lo tanto, no habría sido obvio para un experto en la técnica que las Formas cristalinas F y D actualmente reivindicadas tendrían una estabilidad superior en relación con otros polimorfos."

En primer lugar es oportuno aclarar que las diferencias entre la consideración del efecto técnico en el Oficio N° 11388 del 22 de julio de 2022 donde se afirma que "El efecto que se logra al incluir una forma cristalina específica del compuesto sepiapterina es mejorar su estabilidad frente a la temperatura y humedad" mientras que en el Oficio N° 2074 del 10 de febrero de 2023 se indica que no hay un efecto técnico asociado a la diferencia, tienen que ver con el estudio de los argumentos del solicitante presentados bajo el radicado N° NC2019/0006018 el 21 de noviembre de 2022 en donde se indica que: "Adicionalmente, la presente invención demuestra un resultado sorprendente y ventajoso al evidenciar que las Formas cristalinas F y D de base libre de sepiapterina tienen una estabilidad mejorada. En particular, el ejemplo 11 de la solicitud describe estudios de estabilidad realizados en varios polimorfos cristalinos de sepiapterina. Estos resultados se describen en las Tablas 24 y 25 (resumidas), a continuación: (...)

Así, como indican estos datos, las formas cristalinas F y D de base libre de sepiapterina fueron significativamente más resistentes a la degradación que la forma cristalina A de base libre de sepiapterina. Además, el Ejemplo 12 de la presente solicitud, dirigido a evaluar la estabilidad de los polimorfos D y F de base libre de sepiapterina al almacenamiento, proporciona datos adicionales útiles que demuestran aún más esta característica. Por lo tanto, no habría sido obvio para un experto en la técnica que las Formas cristalinas F y D actualmente reivindicadas tendrían una estabilidad superior en relación con otros polimorfos." (Pág. 5, Memorial de respuesta radicado N° NC2019/0006018 el 21 de noviembre de 2022).

En consideración con los argumentos del solicitante se pudo establecer que el efecto técnico está asociado a las Formas cristalinas D y F de sepiapterina y en el capítulo reivindicatorio del Radicado N° NC2019/0006018 del 10 de junio de 2019 que se estudio Oficio N° 11388 del 22 de julio de 2022 y en el Oficio N° 2074 del 10 de febrero de 2023 la reivindicación 1 reclama la Forma B cristalina, de la cual no se evidencia en la descripción ni en los argumentos del solicitante ninguna ventaja o efecto técnico respecto al estado de la técnica más cercano.

En el presente estudio al evaluar la patentabilidad de la reivindicación 1 del radicado N° NC2019/0006018 el 11 de mayo de 2023, se reconoce el efecto técnico porque se están reclamando específicamente las Formas D y F cristalinas de sepiapterina que teniendo en cuenta la descripción y los argumentos del solicitante son más estables con respecto a la Forma A; no obstante como ya se ha mencionado a lo largo del trámite para una persona

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

versada en la materia no sería sorprendente obtener distintas formas cristalinas que presenten mayor estabilidad entre ellas, puesto que la obtención de las formas más estables corresponde a un trabajo rutinario en la síntesis de compuestos con actividad farmacéutica (D4, Resumen, Pág. 2), por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo.

En el presente caso, no se reconoce el efecto técnico en el estudio de patentabilidad de la composición (Reivindicaciones 9 a 12 del Radicado N° NC2019/0006018 el 11 de mayo de 2023) porque como se indica en claridad y como se mencionó a lo largo del trámite las composiciones que comprenden la Forma D y F cristalina de sepiapterina, no se encuentran debidamente sustentadas y no es posible establecer alguna ventaja técnica que este asociada a incluirlas en una formulación porque no hay evaluaciones comparativas o un estudio que así lo evidencie; de igual forma tampoco se reconoce el efecto técnico en el estudio de patentabilidad del método (Reivindicaciones 13 del Radicado N° NC2019/0006018 el 11 de mayo de 2023) porque no es posible establecer con base en los ejemplos una ventaja o efecto técnico asociado a las etapas y sus condiciones reclamadas.

El solicitante afirma que:

“Por otro lado, en cuanto a las anteriores reivindicaciones 37-42, nuevas reivindicaciones 13-18 debido al cambio de numeración, me permito manifestar que estas también son inventivas por las mismas razones expuestas anteriormente, ya que un experto en la técnica no podría predecir que los métodos reivindicados producirían la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina, y ciertamente tampoco sugeriría que la Forma F resultante tendría las propiedades beneficiosas descritas anteriormente.

Así las cosas, es evidente que las formas cristalinas aquí reclamadas, así como su método de preparación y las composiciones que las comprenden NO SE ENCUENTRAN DIVULGADAS POR LAS ENSEÑAZAS DEL ARTE ANTERIOR CITADO, en donde además existen diferencias específicas.

De esta forma, me permito manifestar que ese Despacho ha fallado en el análisis de nivel inventivo ya que no ha considerado adecuadamente el estado del arte con respecto al polimorfismo. Es decir, el polimorfismo es un fenómeno altamente complejo y, por lo tanto, obtener la forma sólida deseada de un compuesto específico no es una práctica muy común y en el caso hipotético en que una persona versada en la materia, estuviera interesada en reproducir, por ejemplo el método de esta solicitud o tan siquiera las mismas formas cristalinas debería saber y tener en cuenta que tal y como lo dispone el conocimiento general de la técnica, existen otros desafíos durante la fabricación de polimorfos, ya que la producción de los mismos corresponde a un arte que requiere creatividad humana e intelectual. Así las cosas, dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de este tipo de invenciones, y dado que éstas proporcionan ventajas competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes está en la obligación de garantizar su protección.

Teniendo en cuenta lo anterior, no es posible prever el mismo método de esta solicitud con sus características, o las formas cristalinas mencionadas a partir de la lectura del arte anterior citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente solicitud, ni mucho menos, su excelente estabilidad que hace de estas formas cristalinas, formas disponibles como agentes farmacéuticos.

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Así, gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por el Despacho, y teniendo en cuenta que cualquier efecto técnico que no sea obvio a la luz del arte previo es completamente válido en materia de patentes, es oportuno recalcar nuevamente que el método sintético de la presente solicitud, además de los compuestos reclamados, resultan tener efectos inesperados a la luz del arte previo más cercano. De esta forma, me permito resaltar que las consideraciones anteriormente presentadas no fueron realizadas por el Señor Examinador en su análisis, por lo cual, pese a que identificó diferencias entre la presente solicitud y D1, no pudo apreciar el efecto técnico real que se logra mediante la materialización de la presente invención.

En consecuencia, para la persona medianamente versada en la materia, es claro que las propiedades de las formas cristalinas no son en ningún caso predecibles o evidentes. No todas poseen propiedades mejoradas y no todos los compuestos cristalizan en formas más estables. Más aún, comprender el comportamiento polimórfico de un compuesto le permite al investigador mejorar las propiedades deseables del mismo, tales como propiedades de formulación, entre otras. Por lo que, la posibilidad de controlar estos factores en las primeras etapas del desarrollo sintético de un nuevo medicamento puede resultar en un producto no sólo más activo, sino también más estable. No obstante, estos resultados no se pueden asegurar sin que se realice experimentación exhaustiva y extensa, por lo cual el nivel inventivo de la materia aquí divulgada debería ser reconocido. Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también implica una actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486."

En primer lugar esta Oficina reitera que D1 y D2 son pertinentes para afectar la patentabilidad del método para preparar una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina reclamado en la reivindicación 13 teniendo en cuenta que D1 ya había dado a conocer un método para preparar un cristal de s-sepiapterina que comprende las etapas de añadir agua y etanol a diclorhidrato de S-tetrahidrolactoilpterina, añadir a la mezcla una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, agitar, añadir una solución acuosa de sulfito de sodio a la mezcla de reacción; recuperar los cristales mediante filtración y secar a presión reducida, para producir así S-sepiapterina (Col. 32, Ejemplo 13) y su actividad para tratar trastornos relacionados con tetrahidrobiopterina (BH4) como miocarditis, vasoespasmo coronario, hipertrofia cardíaca, entre otros (Col. 1, Línea 14 a 25) y D2 divulga métodos para preparar formas cristalinas de análogos de s-sepiapterina que comprende convertir la forma B dispersando la otra forma de BH4 en un solvente a temperatura ambiente, agitar la suspensión durante un tiempo suficiente para producir la forma B polimorfa, aislar la forma B cristalina y eliminar el solvente de la forma aislada B. Los solventes adecuados para preparar la suspensión incluyen, entre otros etanol, isopropanol y acetato de isopropilo (Párr. 0123, 0124). Por lo cual para proporcionar un método para preparar y aislar otras formas sólidas de sepiapterina, la persona del oficio versada en la materia estaría motivada a incluir las condiciones para la obtención de polimorfos de D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo es importante resaltar que no es posible establecer con base en los estudios presentados que la estabilidad de las formas D y F cristalinas de sepiapterina, este asociada a las etapas y las condiciones del método que actualmente se está reclamando, y no se evidencian evaluaciones con condiciones diferentes a las reivindicadas; por ejemplo no hay pruebas en las que se empleen otra clase de solventes, otras condiciones de secado o un proceso fuera del rango de tiempo reclamado.

Esta oficina reitera que D1 y D3 son pertinentes para afectar la patentabilidad de las formas D y F de sepiapterina (Reivindicaciones 1 a 12) y D1 y D2 afectan su método de

Resolución N° 52552

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

preparación (Reivindicaciones 13 a 18) teniendo en cuenta que D1 ya había dado a conocer una forma cristalina de sepiapterina, su actividad farmacéutica y las condiciones y etapas necesarias para su preparación (Col. 32, Ejemplo 13); D3 divulga que los polimorfos son diferentes formaciones cristalinas de un principio activo con una fórmula química idéntica; y sus propiedades fisicoquímicas, presentan variaciones en términos de fusión, dureza, tasa de disolución (entre otros), las cuales pueden influir en la biodisponibilidad de un polimorfo, y tener un gran impacto en la calidad y eficacia de los compuestos farmacéuticos y D2 enseña métodos de preparación de polimorfos de un análogo de sepiapterina. Por lo cual para proporcionar formas cristalinas alternativas de sepiapterina con estabilidad mejorada y su método de preparación la persona del oficio versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre polimorfismo en compuestos farmacéuticos revelados en D3 en el compuesto de D1, y las consideraciones técnicas sobre los métodos para la elaboración de formas cristalinas de D2 para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1, 5 y 13 respectivamente. Por lo cual se consideran obvias.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0006018 el 10 de junio de 2019, tituló la invención como: "POLIMORFOS DE SEPIAPTERINA Y SUS SALES". Sin embargo, no se acepta porque no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título de la invención quedará de la siguiente manera: "FORMAS CRISTALINAS DE SEPIAPTERINA Y SU METODO DE OBTENCION".

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMAS CRISTALINAS DE SEPIAPTERINA Y SU METODO DE OBTENCION".

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a PTC THERAPEUTICS MP, INC., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la 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 31 de agosto de 2023



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.08.31
12:01:14 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.