

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

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 15 de diciembre de 2020 con el No. NC2020/0015781, por ALBIRO AB, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MODIFICACIONES DE CRISTALES DE ODEXIBAT”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/SE2019/050602 del 20 de junio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 913 el 21 de diciembre de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 12620 de 24 de julio 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 No. NC2020/0015781 de 26 de octubre de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 11 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, como quiera 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 11 incluidas en el radicado bajo el No. NC2020/0015781 de 26 de octubre de 2023, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

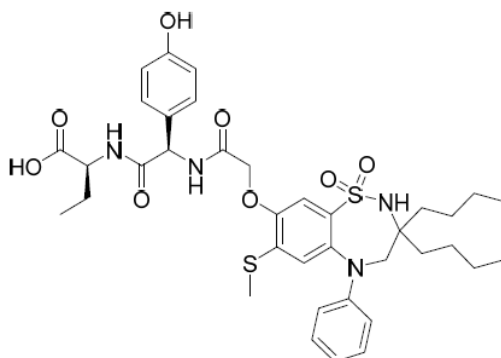
Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar una modificación de cristal estable de Odevixibat que no contenga altos niveles de disolventes residuales, que tenga una estabilidad química mejorada y se pueda obtener en altos niveles de cristalinidad.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea formas cristalinas del compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil) carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (odevixibat; también conocido como A4250).

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781



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 4, 5 y 6 no son claras ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. 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.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), este debe caracterizarse por sus ángulos de difracción del espectro XRPD cuyas intensidades relativas sean iguales o mayores a 30%. Adicionalmente, le debe acompañar otra técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar el determinado polimorfo, tales como:

Métodos de análisis térmico:

- (a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), o
- (b) Análisis térmico diferencial (DTA), o
- (c) Análisis termogravimétrico (TGA), o
- (d) Microscopía de fase caliente (HSM);

Métodos espectroscópicos:

- (a) Raman, o
- (b) Infrarrojo (IR), o
- (c) Resonancia magnética nuclear Carbono-13 (RMN-C¹³).

La reivindicación independiente 7 reclama un proceso, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas y/o mediante sus condiciones técnicas esenciales.

Descripción (Art. 28 Decisión 486)

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información (...).”*

La descripción presenta las siguientes observaciones:

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (c), así:

(c) La descripción no incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.

El memorial descriptivo no presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que permitan evidenciar que efectivamente las modificaciones cristalinas 2A, 2B y 2C de Odevixibat, presenten eventuales ventajas respecto al compuesto amorfo conocido en el estado de la técnica.

Al respecto, se aclara que en la memoria descriptiva no se evidencia datos o pruebas que respalden una mayor estabilidad termodinámica, una solubilidad más reproducible o una capacidad mejorada para procesar en una formulación en comparación con el Odevixibat amorfo. Además, tampoco se han proporcionado datos farmacológicos relevantes. Se aclara que se presenta un ensayo de estabilidad para la modificación de cristal 1 (ejemplo 11). Sin embargo, dado que las diferentes formas cristalinas de un compuesto suelen presentar propiedades distintas, como estabilidad, solubilidad, higroscopicidad y biodisponibilidad, no hay fundamentos para afirmar que estas propiedades sean iguales en las diversas formas cristalinas reivindicadas. De hecho, sería sorprendente que todas estas formas tuvieran las mismas propiedades. Por lo tanto, cualquier extrapolación de los resultados obtenidos específicamente para la 'modificación de cristal 1' a otras formas cristalinas relacionadas sería imprecisa y poco creíble.

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de junio de 2018, 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	WO03022286	“BENZOTHAZEPINE AND BENZOTHIADIAZEPINE DERIVATIVES WITH ILEAL BILE ACID TRANSPORT (IBAT) INHIBITORY ACTIVITY FOR THE TREATMENT HYPERLIPIDAEMIA”	20 de marzo de 2003
D2	WO2014174066	“CRYSTAL MODIFICATIONS OF ELOBIXIBAT”	30 de octubre de 2014

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

D1¹ divulga derivados de benzotiadiazepina, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos de los mismos y su uso como inhibidores del transporte de ácidos biliares ileales (IBAT) para el tratamiento de la hiperlipidemia. También se describen los procesos para su fabricación y las composiciones farmacéuticas que los contienen (resumen).

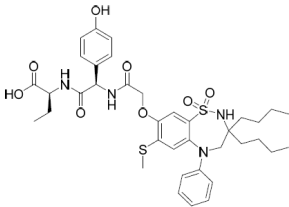
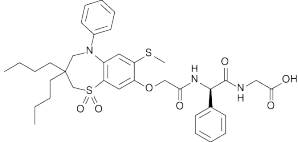
D2² se refiere a modificaciones cristalinas de N-((2R)-2-(((3,3-dibutil-7-(metil-tio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il)oxi)acetil)amino]-2-feniletanolil} glicina (elobixibat), más específicamente modificaciones cristalinas I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH -1 y 2-PrOH-1. La invención también se refiere a un proceso para la preparación de estas modificaciones cristalinas y a una composición farmacéutica que comprende la modificación cristalina IV (resumen).

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: “Una modificación de cristal 1 de odevixibat, caracterizada porque (...)” (Radicado No. NC2020/0015781 de 26 de octubre 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 D2 que representan el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una modificación de cristal 1 de odevixibat, caracterizada porque es: Sesquihidrato que comprende 1.5 moles de agua por mol de odevixibat Tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuKα1, con picos en las posiciones ° 2θ 4.1 ± 0.2, 4.6 ± 0.2, 5.6 ± 0.2, 6.7 ± 0.2, 9.3 ± 0.2, 9.4 ± 0.2 y 10.7 ± 0.2, 12.1 ± 0.2, 17.3 ± 0.2 y 19.7 ± 0.2.	Odevixibat:  1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil) carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoil metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y Sus solvatos Pág. 67, ejemplo 29	Ellobixibat  1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-carboximetil]carbamoil}metil}carbamoil metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina Hidratos cristalinos Pág. 1, líneas 3 a 18, pág. 2, líneas 23 a 24

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina llamado Odevixibat (pág. 67, ejemplo 29).

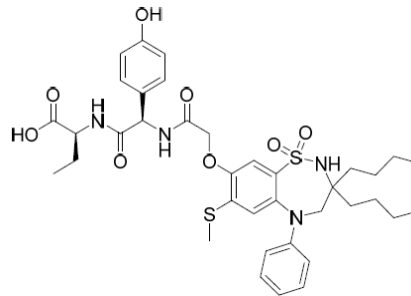
¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026246524/publication/WO03022286A1?q=WO03022286>

² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050549341/publication/WO2014174066A1?q=WO2014174066>



Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

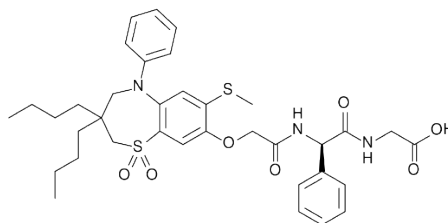


La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar que el compuesto de Odevixibat es un sesquihidrato que comprende 1.5 moles de agua por mol de odevixibat y tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con picos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 4.1 ± 0.2 , 4.6 ± 0.2 , 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 y 10.7 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 y 19.7 ± 0.2 .

El efecto que se logra al especificar un sesquihidrato cristalino del compuesto de odevixibat, consiste en la obtención de un compuesto con una mayor estabilidad química en comparación con odevixibat, un material predominantemente amorfo. Esto se fundamenta en los resultados derivados de la evaluación de la generación de sustancias relacionadas, los cuales se presentan detalladamente en los ensayos presentados como anexo bajo el radicado No. NC2020/0015781 de 26 de octubre de 2023.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto de Odevixibat conocido en D1 con el fin de proporcionar un compuesto más estable?

Sin embargo, el especificar hidratos cristalinos para mejorar la estabilidad de un compuesto ya está divulgado en D2 que se refiere a modificaciones cristalinas del compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil) carbamoil]metil]carbamoil metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Elobixibat), más específicamente modificaciones cristalinas I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 y 2-PrOH-1. Este compuesto es un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileales (I BAT), que puede ser utilizado en el tratamiento o prevención de enfermedades como dislipidemia, estreñimiento, diabetes y enfermedades hepáticas (pág. 1, líneas 3 a 18). La modificación cristalina IV es un mono hidrato de elobixibat, que incluye entre 0,9 a 1,1 moles de agua asociados con un cristal por mol de elobixibat (pág. 2, líneas 23 a 24).



D2 también sugiere que ciertas formas de elobixibat, como la modificación cristalina I de elobixibat, contienen una cantidad de agua no estequiométrica. En tales formas, la cantidad de agua puede variar (por ejemplo, dependiendo de la humedad relativa del aire o entre diferentes lotes) (pág. 10, líneas 10 a 12). Por lo tanto, aunque D2 no menciona específicamente la formación de un sesquihidrato, sí aborda la posibilidad de la formación de cristales que presenten un número no estequiométrico de agua, como podría ser el caso de un sesquihidrato. Identificar ese hidrato específico es, por lo tanto, una alternativa válida que se puede esperar al estudiar las formas cristalinas, o más específicamente, los hidratos de un compuesto.

Además, es importante resaltar que si bien D1 y D2 no mencionan el patrón de difracción de rayos X reclamado, es bien conocido en el estado de arte existen diferentes métodos

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

útiles en la determinación de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los polimorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman. Además, es importante resaltar 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, entre las que están la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad⁽³⁾. Por lo tanto, establecer el patrón de difracción de rayos X, no genera ningún salto cualitativo a la técnica.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir un hidrato cristalino sugerido en D2 en el compuesto de Odevixibat de D1, junto con modificaciones rutinarias de la técnica, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que el mono hidrato de Elobixibat, denominado modificación cristalina IV, es estable hasta 17 meses de almacenamiento en condiciones ambientales normales. Esta modificación cristalina además tiene una mejor estabilidad termodinámica y un grado de cristalinidad más alto y constante que la modificación cristalina I y otras formas menos cristalinas de Elobixibat (pág. 4, líneas 27 a 31). Además, menciona que el grado de cristalinidad estimado mediante datos de difracción de polvo de rayos X es superior a 98 %, preferiblemente superior a 99 %. Está sustancialmente libre de otras modificaciones cristalinas del compuesto e incluye menos del 1 % en peso de otras modificaciones cristalinas de elobixibat. Por lo tanto, preferiblemente, la pureza de las modificaciones cristalinas de elobixibat es >80 %, >85 %, >90 %, >95 %, >97 % o particularmente >99 % (pág. 16, líneas 30 a 35, pág. 17, líneas 1 a 6).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al hidrato cristalino de Odevixibat de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Así mismo, se señala que una modificación de cristal 2A de odevixibat reclamada en la reivindicación 4 no tiene nivel inventivo porque, un solvato mixto que comprende de 1.7 a 2.3 moles de agua y de 1 a 3 moles de etanol, 2-propanol, acetona, 1,4-dioxano o DMF por mol de odevixibat, tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación CuK α 1, con picos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 5.0 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 , 6.4 ± 0.2 , 6.6 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 y 11.8 ± 0.2 , se puede derivar de manera obvia bajo las enseñanzas de D1 y D2 (D1, pág. 67, ejemplo 29 – D2: pág. 1, líneas 3 a 18, pág. 2, líneas 23 a 24), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la modificación de cristal 2A reivindicada.

De manera equivalente, se indica que la modificación de cristal 2B de odevixibat reclamada en la reivindicación 5 no tiene nivel inventivo porque, un solvato mixto que comprende de 1.7 a 2.3 moles de agua y de 1 a 3 moles de metanol o acetonitrilo por mol de odevixibat, tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación CuK α 1, con picos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 4.8 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 , 6.2 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 y $20.3 \pm 0.$, puede considerarse una derivación obvia a partir de la combinación de la pareja documental D1 y D2, (D1, pág. 67, ejemplo 29 – D2: pág. 1, líneas 3 a 18, pág. 2, líneas

³Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430.

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

23 a 24), y porque no se evidencia un efecto técnico distintivo logrado por la modificación de cristal 2B de Odevixibat reivindicada.

Finalmente, se advierte que la modificación de cristal 2C de Odevixibat reclamada en la reivindicación 6 no tiene nivel inventivo porque, un solvato mixto que comprende de 1.7 a 2.3 moles de agua y de 1 a 3 moles de DMSO por mol de odevixibat, tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación CuKα1, con picos en las posiciones 2θ 5.0 ± 0.2 , 6.2 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 11.5 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 y 23.9 ± 0.2 , se puede considerar una derivación obvia a partir de las anterioridades D1 y D2 (D1, pág. 67, ejemplo 29 – D2: pág. 1, líneas 3 a 18, pág. 2, líneas 23 a 24), y porque no se evidencia algún efecto técnico logrado por la modificación reivindicada.

Por otro lado, la reivindicación independiente 11 no tiene nivel inventivo, porque D1 describe composiciones que comprenden el compuesto de la invención junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable (pág. 35, líneas 13 a 16). Por su lado, D2 describe una composición farmacéutica, que comprende mezclar la modificación cristalina IV con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (pág. 15 líneas 14 a 16). Adicionalmente, no se observa algún efecto relacionado con la composición reclamada.

De igual manera, la reivindicación independiente 7 (NC2020/0015781 de 26 de octubre de 2023) refiere a: “Un proceso para la preparación de modificación de cristal 1 de odevixibat”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un proceso para la preparación de modificación de cristal 1 de odevixibat que comprende	Proceso para la obtención Odevixibat: 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil) carba moil]-4-hidroxibencil}carbamoil metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y sus solvatos Pág. 67, ejemplo 29	Proceso para la obtención Hidratos cristalinos 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-carboximetil]carbamoil}metil} carbamoil metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Elobixibat) Pág. 1, líneas 3 a 18, pág. 2, líneas 23 a 24
Aislar la modificación de cristal 2A, 2B o 2C de Odevixibat de: Una solución de odevixibat en una mezcla de disolventes que comprende agua y un disolvente orgánico. Seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, DMF y DMSO.	--	Aislar la modificación IV del cristal de Elobixibat (mono hidrato) de: Una solución de modificación cristalina I de Elobixibat en una mezcla de disolventes que comprende etanol y agua Pág. 19 y 20, ejemplo 1 y 2.

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7, ya que divulga un proceso para elaborar el compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina llamado Odevixibat (pág. 67, ejemplo 29).



Resolución N° **3834**

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 7 y el proceso divulgado en D1, consiste en incluir una etapa de aislar la modificación de cristal 2A, 2B o 2C de odevixibat de una solución de odevixibat en una mezcla de disolventes que comprende agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4- dioxano, DMF y DMSO.

El efecto que se logra al incluir una etapa de aislar la modificación de cristal 2A, 2B o 2C de odevixibat, consiste en la obtención de un compuesto con una mayor estabilidad química en comparación con odevixibat, un material predominantemente amorfo. Esto se fundamenta en los resultados derivados de la evaluación de la generación de sustancias relacionadas, los cuales se presentan detalladamente en los ensayos presentados como anexo bajo el radicado No. NC2020/0015781 de 26 de octubre de 2023.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso de obtención del compuesto de Odevixibat conocido en D1 con el fin de proporcionar un proceso para la preparación de un compuesto más estable?

Sin embargo, el incluir una etapa de aislar una modificación de cristal de una solución que comprende una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol para obtener un compuesto cristalino más estable, ya está divulgado en D2 que se refiere a un proceso de preparación de mono hidrato de elobixibat que comprende las etapa de: se carga etanol (3,7 L) en un matraz con agitación y se añade el sólido elobixibat. La reacción se calienta a 40-43 °C y se agita durante 30 min. Luego se enfría a 25-30 °C durante 30 min y después a 3-5 °C durante 2 h, seguido de agitación durante 14 h. Se carga etanol (3,7 L) a la masa de reacción con agitación, mientras se mantiene la temperatura a 0-5 °C, y luego se agita a esta temperatura durante 1 h. A continuación, el material se filtra y se lava con etanol (1,47 L) y se seca al vacío durante 30 min. El material se seca en un secador de bandejas al vacío a 37-40 °C durante 24 h en atmósfera de nitrógeno (modificación cristalina 1) (pág. 19 y 20, ejemplo 1). Se añade la modificación cristalina I de Elobixibat (60 mg) a etanol (1 mL) y a una mezcla de etanol y agua (0,25 + 0,75 mL) a 21 °C. Las mezclas se agitaron a 21 °C durante una semana. Se dejaron a condiciones ambientales durante 1 día. (21 °C y 30 % HR), donde, las moléculas de etanol se evaporaron del cristal y fueron reemplazadas por agua, produciendo así la modificación IV del cristal (pág. 20, ejemplo 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una etapa de aislar una modificación de cristal de una solución que comprende una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4- dioxano, DMF y DMSO sugerido en D2 en el proceso de preparación del compuesto de Odevixibat de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que se pueden obtener modificaciones cristalinas empleando como solvente metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol, o en una mezcla de los mismos, estas modificaciones son las formas termodinámicamente más estables (pág. 11, líneas 29 a 32).

Además, es importante resaltar que es de amplio conocimiento que los solvatos o pseudopolimorfos son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto con asociación de disolvente dentro de la red cristalina en una relación estequiométrica o no estequiométrica y son bastante diferentes de los polimorfos de la misma molécula de fármaco. La formación de solvatos lleva consigo la adición de un solvente, entre ellos, el que se encuentra en la parte superior de los solventes formadores de solvatos es el agua, seguido por diclorometano, metanol, benceno, acetonitrilo, tolueno y tetrahidrofurano.

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

También se emplean solventes como acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y dioxano. El uso de solventes o mezclas de solventes puede mejorar las posibilidades de obtención de cristales de compuestos orgánicos de alto volumen molecular. Por otro lado, hay varios métodos disponibles para cristalizar diferentes polimorfos de un compuesto, el más conocido es la recristalización a partir de soluciones, empleando varios disolventes y diferentes condiciones experimentales, como temperatura, sobresaturación inicial, tasa de super saturación y tasa de agitación. La cristalización es un proceso de varios pasos, que incluye la nucleación, el crecimiento de cristales y la maduración de los cristales. La cristalización, es generalmente la forma más eficiente y económica de obtener compuestos químicamente puros y los solvatos también pueden ser útiles para obtener material cristalino con mayor pureza si una sustancia farmacológica es difícil de cristalizar en una forma sin disolvente ⁽⁴⁾.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 8 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso para la preparación de modificación de cristal 1 de Odevixibat, de la reivindicación 7, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto a la claridad de la solicitud, el solicitante argumenta que: *“Con respecto a las reivindicaciones dirigidas a formas cristalinas, el Examinador solicitó que dichas reivindicaciones caractericen la forma reclamada por los picos del patrón de difracción de Rayos X en polvo que tienen las intensidades relativas más altas (como al menos un 30 % de intensidad relativa), así como por los resultados de otra técnica como la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), el análisis térmico diferencial (DTA) o el análisis termogravimétrico (TGA). En consecuencia, las nuevas reivindicaciones 1 y 4-6 recitan un mayor número de picos de XRPD, junto con datos basados en análisis de Karl-Fischer y análisis de TGA como se divulga en la página 67 de la descripción. La reivindicación 1 describe la cantidad de agua que está presente en la modificación 1 (1,5 equivalentes), mientras que las reivindicaciones 4 a 6 divulgan las cantidades de agua y disolvente orgánico que están presentes en las formas de solvato mixto 2A, 2B y 2C. Por lo tanto, dichas reivindicaciones 1 y 4-6 ahora cumplen con los requisitos de la práctica colombiana de patentes.”*

Este Despacho aclara que las reivindicaciones 4, 5 y 6 únicamente están caracterizadas mediante su patrón de rayos X. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, es necesario que las formas sólidas cristalina se caractericen no solo a través de su patrón de difracción de Rayos X en polvo, sino también mediante otras técnicas, como los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos. Esto se realiza con el fin de otorgar mayor claridad al memorial reivindicatorio, identificando con total precisión un polimorfo entre varios polimorfos. Por consiguiente, se mantiene la objeción con respecto a la falta de claridad en la identificación de las formas cristalinas en el capítulo reivindicatorio.

El solicitante continúa argumentando sobre la claridad de la solicitud y sostiene que: *“Con respecto a la antigua reivindicación 22 (nueva reivindicación 7), dirigida a un proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat, el Examinador afirmó que esta reivindicación no está clara ya que no está definida por una secuencia lógica de pasos y/o por sus condiciones esenciales. En este sentido, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo ya que, como se explica en la descripción, la modificación de cristal 1 (que es un sesquihidrato) no se puede obtener directamente*

⁴Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 8.3 Statistical Aspects and Frequency of Solvates). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527607889.fmatter>

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

mediante cristalización en agua, sino solo aislando y secando la modificación de cristal 2. Tras la evaporación de las moléculas de disolvente, esta forma se transforma en la modificación de cristal 1 (ver descripción en página 12, último párrafo). Por tanto, la modificación de cristal 2 es una forma intermedia en la preparación de la modificación de cristal 1. Por consiguiente, el aislamiento de la modificación de cristal 2 de una solución de odevixibat en una mezcla de disolventes que comprende agua y un disolvente orgánico [seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, DMF y DMSO] es una característica esencial en la preparación de la modificación de cristal 1. Por lo tanto, no deberían necesitarse características ni pasos adicionales, por lo cual, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.”

Esta Oficina reitera que, el proceso reclamado carece de una secuencia lógica de etapas, y no se han establecido las condiciones técnicas para su ejecución. En lugar de ello, se presenta una descripción general del proceso, que consiste en aislar la modificación de cristal 2A, 2B o 2C de una solución de odevixibat en una mezcla de disolventes. Por lo tanto, persiste la objeción de que el proceso no está definido mediante sus condiciones técnicas esenciales.

Es relevante señalar que, en la memoria descriptiva, se evidencia un proceso con condiciones técnicas claramente establecidas. Sin embargo, teniendo en cuenta que el solicitante insiste en que el proceso está claramente definido para obtener la modificación de cristal 1 de odevixibat reivindicada, esta Oficina se permite aclarar que el estudio de patentabilidad se realiza sobre cada característica técnica esencial presente en el capítulo reivindicatorio presentado.

Referente a la descripción el solicitante explica que: *“Según el examinador, la solicitud no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa. En particular, el examinador afirma que, si bien la solicitud proporciona datos relevantes para la modificación de cristal 1, no proporciona datos para ningún hidrato cristalino de odevixibat. Por lo tanto, el experto no podría realizar la invención en todo el alcance reclamado. Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, el alcance de las reivindicaciones aquí se ha limitado considerablemente y ahora solo comprende aquellas formas cristalinas que se describen específicamente en la solicitud, a saber, la modificación de cristal 1 y las formas intermedias para la preparación de la modificación de cristal 1. Por lo tanto, se informa que la invención según las reivindicaciones modificadas 1 a 11 debe considerarse suficientemente divulgada y por lo cual, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.”*

Este Despacho resalta que las formas cristalinas reclamadas corresponden a una modificación de cristal 1 de odevixibat, una modificación de cristal 2A de odevixibat, una modificación de cristal 2B de odevixibat y una modificación de cristal 2C de odevixibat. Sin embargo, a partir de los ejemplos proporcionados en la descripción, se evidencia una prueba de estabilidad únicamente para la modificación de cristal 1 de odevixibat (pág. 65, ejemplo 11). Por lo tanto, persiste la objeción de artículo 28 de la Decisión 486, particularmente el literal (c), ya que la memoria descriptiva no demuestra la estabilidad para el conjunto de polimorfos reclamados, y, teniendo en cuenta que cada forma cristalina presenta propiedades fisicoquímicas distintas, resulta incorrecto afirmar que son equivalentes a la modificación de cristal 1.

Adicionalmente, cabe señalar que la memoria descriptiva no proporciona evidencia que demuestre facilidad de manipulación y almacenamiento de odevixibat, ni una mayor estabilidad física y termodinámica o una solubilidad más reproducible, ni mucho menos una capacidad mejorada para su procesamiento en una formulación. Se insiste en que el pliego descriptivo incluye un único ensayo de estabilidad durante 1, 2 y 4 semanas para odevixibat amorfo y la modificación de cristal 1 de odevixibat, donde se determina que,

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

después de 4 semanas de almacenamiento, la muestra amorfa mostró un 0.3% de descomposición, mientras que la pureza de la muestra cristalina no había cambiado (pág. 65, ejemplo 11).

En relación con el nivel inventivo de la solicitud, el solicitante argumenta que: *“(…) Como comprenderá el examinador, no es posible predecir simplemente si un compuesto orgánico es capaz de formar formas cristalinas y, de ser así, qué formas cristalinas específicas pueden formarse. Además, no es posible predecir mediante qué procesos deberían prepararse dichas formas cristalinas. Si bien D1 generalmente menciona que los compuestos que describe “pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas, como, por ejemplo, formas hidratadas” (ver página 16, líneas 6-7), en D1 no hay ninguna guía sobre si hay algún compuesto estable y si formas altamente cristalinas de odevixibat realmente existen, o cómo deben prepararse dichas formas. En particular, no hay ninguna enseñanza en D1 sobre el sesquihidrato específico según las presentes reivindicaciones 1-3, o los solvatos mixtos según las presentes reivindicaciones 4-6.”*

En primer lugar, respecto al argumento del solicitante sobre la imposibilidad de predecir los procesos para preparar formas cristalinas específicas, es importante aclarar que la evaluación de diversas formas cristalinas es actualmente un proceso integral y sistemático que ha experimentado avances significativos en los últimos años. En un esfuerzo por lograr una comprensión más integral, se han implementado sistemas de cristalización de alto rendimiento (HT), que emplean un enfoque que permite evaluar un gran número de variables en paralelo. Estas metodologías llevan a cabo experimentos a pequeña escala para reducir la demanda de material y explorar una amplia gama de condiciones, minimizando la variabilidad y estandarizando estos procesos de manera más eficiente. Esto contribuye a una evaluación más precisa y menos dependiente de la creatividad en este tipo de procesos altamente estandarizados ⁽⁵⁾.

Por otro lado, tal como menciona el solicitante, D1 describe que el compuesto odevixibat puede existir en formas solvatadas y no solvatadas, como, por ejemplo, formas hidratadas (ver página 16, líneas 6-7). Aunque D1 no detalla las formas cristalinas de manera específica, esta sugerencia orienta a una persona versada en la materia a realizar la búsqueda del cribado de polimorfos de la molécula completamente detallada en D1. Aquí se hace hincapié que, uno de los pasos importantes en el desarrollo del estado sólido es identificar todos los polimorfos y solvatos relevantes, caracterizándolos y eligiendo la forma óptima para un posterior desarrollo químico y farmacéutico, dado que, en ausencia de disolventes y humedad, el polimorfo termodinámicamente estable es el único que garantiza no convertirse en otra forma polimórfica. Entre los diferentes polimorfos posibles, los hidratos son a menudo la forma termodinámicamente estable en condiciones ambientales, debido a la ubicuidad del vapor de agua. Esta es la razón por la que esta forma se elige con mayor frecuencia para productos farmacéuticos (pág. 9 y 10, numeral 1.4.2) ⁽⁴⁾. Por lo tanto, una persona versada en la materia podría, con alta probabilidad de éxito y sin la necesidad de numerosos ensayos, buscar las formas cristalinas de odevixibat a partir de su forma amorfa y verificar cuál resulta más estable. No obstante, a pesar de que estos ensayos pueden demandar un esfuerzo técnico, no se debe confundir, ya que llevar a cabo tales ensayos no necesariamente implica una actividad inventiva.

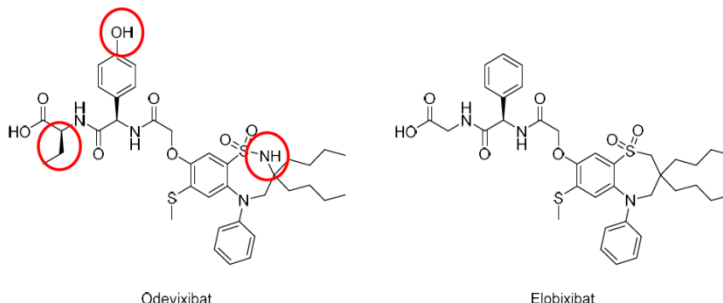
Respecto al documento D2 el solicitante expone: *“El examinador afirma que el experto habría considerado D2, que describe formas cristalinas de otro inhibidor de IBAT (elobixibat), pero no existe una regla general de que clases similares de compuestos tengan un comportamiento similar en fase sólida. De hecho, existen varias diferencias*

⁵Morissette, 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_Highthroughput_crystallization_Polymorphs_salts_co-crystals_and_solvates_of_pharmaceutical_solids

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

estructurales entre odevixibat y elobixibat (ver más abajo; diferencias indicadas con círculos rojos). Estas diferencias hacen aún menos creíble que los dos compuestos tengan el mismo comportamiento en fase sólida. Por lo tanto, incluso con la guía de D2, el experto no habría sabido qué formas cristalinas de odevixibat existen o cómo se deberían preparar dichas formas."



Este Despacho aclara que el documento D2 se emplea como documento complementario ya que aborda las carencias del estado de la técnica más cercano al proporcionar información sobre modificaciones cristalinas y procesos de cristalización utilizando solventes como metanol, etanol, propanol o una combinación de estos (pág. 1, líneas 3 a 6). Aunque es evidente que las estructuras químicas del compuesto divulgado en D2 y el compuesto de la presente solicitud son diferentes, ambos pertenecen a la categoría de compuestos inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales (I BAT), que pueden ser utilizados en el tratamiento o prevención de enfermedades como dislipidemia, estreñimiento, diabetes y enfermedades hepáticas (pág. 1, líneas 12 a 18). Por lo tanto, es pertinente el empleo de D2 para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Así las cosas, se reitera que D2 claramente enseña modificaciones cristalinas del compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoyl]metil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Elobixibat), más específicamente modificaciones cristalinas I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 y 2-PrOH-1 (pág. 1, líneas 3 a 6). En consecuencia, D2 suple la deficiencia de D1 al sugerir modificaciones cristalinas de un compuesto perteneciente a una misma familia de compuestos. Se insiste que la obtención de las formas cristalinas empleando varios procedimientos de cristalización que utilizan varios sistemas de solventes no es inventivo, dada la alta probabilidad de obtener la forma reivindicada. Además, el desarrollo de una nueva forma cristalina es un paso obvio, carente de mérito inventivo.

Continúa argumentando el solicitante y manifiesta que: *"En consecuencia, el hidrato cristalino reclamado de odevixibat sólo pudo obtenerse realizando un gran número de experimentos. En el presente caso, y como también se explica en la descripción, el aislamiento y caracterización del hidrato cristalino de odevixibat reivindicado no fue sencillo. Aunque la modificación de cristal 1 es un hidrato, no se puede obtener directamente mediante cristalización en agua. Por lo tanto, las formas sólidas cristalinas de odevixibat sólo pueden obtenerse mediante cristalización en un disolvente orgánico. Durante su trabajo con la invención, los inventores observaron que odevixibat puede cristalizar en una variedad de disolventes orgánicos, o mezclas de disolventes, con la incorporación de moléculas de solvato en su estructura cristalina. Sin embargo, se encontró que la mayoría de los solvatos resultantes o solvatos mixtos eran inestables en el aire y se volvían amorfos al secarse.*

Sin embargo, sorprendentemente se descubrió que ciertos solvatos mixtos de odevixibat podían secarse y transformarse en una forma cristalina estable de odevixibat. Por ejemplo, se descubrió que un solvato mixto de odevixibat podía cristalizarse a partir de una suspensión de odevixibat crudo en ciertas mezclas de agua y etanol, y que aislar y secar este solvato mixto cristalino daba como resultado la evaporación de las moléculas de

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

etanol, formando así un hidrato cristalino estable de odevixibat. Por lo tanto, el hidrato cristalino reivindicado de odevixibat sólo puede obtenerse indirectamente: aislando primero un solvato mixto cristalino de odevixibat de una mezcla de agua y un disolvente orgánico, seguido de la evaporación de las moléculas del disolvente orgánico para dar el hidrato cristalino estable de odevixibat. Aplicando condiciones específicas durante el proceso de secado (ver página 13, líneas 15-19), los inventores pudieron obtener este hidrato cristalino de odevixibat con una cristalinidad superior a aproximadamente el 99%."

Este Despacho aclara que, si bien la identificación de la existencia e identidad de hidratos, solvatos, cocristales y polimorfos puede ser difícil, especialmente debido a la nucleación de formas polimórficas, superar estas dificultades no equivale a demostrar actividad inventiva. Cuando la estructura molecular del compuesto es conocida, el efecto farmacológico/terapéutico se basa, en su totalidad o en su mayoría, en la forma más estable del mismo. Por ello, para una persona medianamente versada en la materia, identificar y aislar la forma más estable resulta obvio. Esto no significa que verificar las características fisicoquímicas esperadas de cada polimorfo, como la solubilidad, pH, estabilidad, higroscopicidad y pegajosidad, empleando las técnicas estándar para hacerlo sea sencillo. Sin embargo, este tipo de experimentos para verificar las características fisicoquímicas de cada forma cristalina no son equivalentes a los procedimientos de prueba y error que a menudo se emplean para descubrir un nuevo compuesto donde la técnica anterior no dio motivación o sugerencia para fabricar el nuevo compuesto ni una expectativa razonable de éxito. Esto no quiere decir que el costo y la dificultad de las técnicas utilizadas sean determinantes, ya que muchas técnicas que requieren mucho tiempo, dinero y esfuerzo para llevarlas a cabo pueden, sin embargo, ser posiblemente "rutinarias" para un experto en la técnica.

Por consiguiente, esta Oficina reconoce los múltiples ensayos que seguramente llevó a cabo el solicitante para obtener las formas cristalinas de odevixibat reclamadas. No obstante, dicha cantidad de ensayos podrían haber sido orientados bajo las enseñanzas de D2, el cual sugiere un proceso de preparación de mono hidrato de elobixibat a partir de la disolución en etanol de elobixibat, mediante un tratamiento térmico y agitación para obtener la modificación cristalina I. Esta modificación cristalina se emplea, junto con la adición de etanol y etanol/agua y una etapa de secado, donde las moléculas de etanol se evaporan del cristal y son reemplazadas por agua para obtener el hidrato cristalino de elobixibat (pág. 19 y 20, ejemplo 1 - pág. 20, ejemplo 2). Bajo estas enseñanzas, y a diferencia de la opinión del solicitante, no se considera que exista una ventaja técnica inesperada al obtener un solvato mixto de odevixibat que cristaliza a partir de una suspensión de odevixibat cruda en ciertas mezclas de agua y etanol, y que, aislar y secar este solvato mixto cristalino de como resultado la evaporación de las moléculas de etanol, formando así un hidrato cristalino estable de odevixibat, ya que estas mismas enseñanzas eran sugeridas por D2.

El solicitante prosigue y afirma que: *"Además, se descubrió que el hidrato cristalino reivindicado contiene una cantidad sustancialmente estequiométrica de agua (aproximadamente 1,5 moles de agua por mol de compuesto orgánico). El contenido de agua de los cristales permanece sustancialmente constante incluso con cambios de humedad dentro del intervalo de humedad relativa normal de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% de HR. Por lo tanto, a humedades normales, tales como entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 % de HR, la modificación de cristal 1 de odevixibat exhibe una higroscopicidad relativamente baja (ver página 5, líneas 17-25; página 8, líneas 6-8). Además, se encontró que la modificación de cristal 1 no contiene altos niveles de solventes residuales, mientras que los lotes de odevixibat amorfo crudo pueden contener cantidades considerables de solventes residuales (ver página 8, líneas*

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

8-10). Estas son ventajas importantes para un compuesto que se va a utilizar en una preparación farmacéutica.”

Esta Oficina resalta que la identificación de la modificación cristalina I de Odevixibat como un sesquihidrato que comprende 1.5 moles de agua por mol de odevixibat no constituye un efecto sorprendente. En otras palabras, el solicitante no sintetizó específicamente un sesquihidrato de odevixibat, sino que identificó que la forma cristalina intrínsecamente más estable corresponde a dicho sesquihidrato. Sin embargo, esta identificación no le otorga nivel inventivo a la solicitud. Se reitera que la búsqueda del cribado de polimorfos es comúnmente conocida. En este desafío de encontrar la forma más estable, el solicitante logró identificarla; sin embargo, esto no implica una actividad inventiva. Por otro lado, es fundamental destacar que no se han presentado ensayos o resultados concluyentes que afirmen que la modificación de cristal 1 no contiene altos niveles de solventes residuales. En la memoria descriptiva, simplemente se describe de manera general dicha característica, lo cual no es suficiente para soportar una ventaja técnica.

Respecto al efecto técnico de la solicitud, el solicitante presenta el siguiente argumento: “Además, los experimentos de estabilidad han demostrado que la modificación de cristal 1 del odevixibat presenta una mayor estabilidad química que el odevixibat amorfo. El ejemplo 11 de la solicitud ya proporciona una comparación entre la estabilidad de la modificación de cristal 1 de odevixibat y odevixibat amorfo. Después de 4 semanas de almacenamiento en un recipiente cerrado al aire a 80°C, la muestra amorfa mostró una descomposición del 0,3%, mientras que la pureza de la muestra cristalina no había cambiado.

Aquí también se proporcionan los resultados para el almacenamiento a largo plazo. Para este experimento, se almacenaron gránulos de la modificación de cristal 1 de odevixibat que tienen una cristalinidad superior al 70% y gránulos de odevixibat que tienen una fracción cristalina inferior al 30% durante 6 meses a condiciones aceleradas (40°C y 75% de humedad relativa (HR)). Los sedimentos se analizaron mediante HPLC antes del almacenamiento y después de 1, 3 y 6 meses de almacenamiento. La cantidad de la sustancia relacionada “S1” formada durante el almacenamiento se determinó mediante análisis del área de picos y se proporciona en la zona-%. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

	Crystal modification 1 > 70% crystallinity				Odevixibat < 30% crystallinity			
Related substance	TIME POINT (MONTHS)							
	INITIAL	1	3	6	INITIAL	1	3	6
S1	<0.1	<0.1	0.10	0.16	<0.1	0.10	0.17	0.29

“Puede verse que después de 6 meses de almacenamiento, la formación de la sustancia relacionada S1 en el material menos cristalino fue casi un 80% mayor (0,29 frente a 0,16) que en la modificación de cristal 1 que tenía >70% de cristalinidad. Estos resultados demuestran claramente que la modificación de cristal 1 de odevixibat tiene una estabilidad química mayor que la de odevixibat que consiste predominantemente en material amorfo.”

En primer lugar, al realizar un análisis detallado de los resultados presentados sobre la estabilidad a 1, 2 y 4 semanas de la modificación cristalina I de odevixibat en comparación con odevixibat amorfo, se observa que la muestra amorfa mostró una descomposición del 0,3%, mientras que la pureza de la muestra cristalina no experimentó cambios. Esta diferencia no se considera sustancialmente significativa, especialmente teniendo en cuenta que este tipo de técnicas llevan consigo una incertidumbre asociada al método de cuantificación. La diferencia registrada, dentro del margen de incertidumbre, no permite concluir de manera concluyente que la modificación cristalina I de odevixibat ofrezca una

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

mejora sustancial en términos de estabilidad en comparación con su forma amorfa. Se insiste que, un 0,3% no representa una diferencia sustancialmente significativa.

En segunda instancia, al observar los resultados relativos a la formación de la sustancia relacionada S1, se nota un aumento progresivo de esta sustancia con el tiempo, lo cual evidencia la estabilidad de la modificación cristalina I. Sin embargo, este efecto no se puede considerar sorprendente ni algo que una persona versada en la materia no esperaría. La obtención de una forma cristalina con un mayor grado de pureza, como es el caso de un 70% de cristalinidad, sugiere que la presencia de impurezas o sustancias relacionadas disminuirá en el compuesto. Esto se debe a que el propósito principal de la cristalización es aumentar el porcentaje de pureza de un compuesto. En contraste, en una muestra cristalina con un 30% de cristalinidad, es natural esperar que la presencia de impurezas o sustancias relacionadas aumente con el tiempo. Por lo tanto, el efecto mencionado no puede considerarse como un logro técnico sorprendente, ni algo que una persona versada en la materia no lo hubiese anticipado, ni tampoco constituye un salto cualitativo en la técnica. Así que esta Oficina sostiene que no existe fundamento para reconocer un nivel inventivo en la presente solicitud.

El solicitante sigue su argumentación y manifiesta que: *“En resumen, los inventores lograron identificar y obtener un hidrato específico de odevixibat, estable y altamente cristalino, con propiedades mejoradas que lo hacen altamente útil en una preparación farmacéutica. No es probable que el experto, basándose únicamente en la observación en D1 de que los compuestos “pueden existir en ... formas hidratadas”, hubiera podido preparar este hidrato cristalino de odevixibat sin esfuerzos ni habilidades inventivas significativos. Con base en lo anterior, debe considerarse que el objeto de las nuevas reivindicaciones 1 a 3 implica una actividad inventiva sobre la enseñanza de D1.*

Las nuevas reivindicaciones 4 a 6 se relacionan con las modificaciones de cristal 2A, 2B y 2C, que son solvatos mixtos de odevixibat, y que son formas intermedias en la preparación de la modificación de cristal 1. De manera similar a lo argumentado anteriormente con respecto al sesquihidrato cristalino de odevixibat, no hay nada en D1 que motivaría al experto a preparar un solvato mixto cristalino de odevixibat, ni hay ninguna enseñanza sobre cómo se pueden obtener tales solvatos mixtos. Simplemente partiendo de D1, el experto no habría podido llegar a las formas específicas de las nuevas reivindicaciones 4 a 6. Por lo tanto, también debe reconocerse una actividad inventiva para estas reivindicaciones.

En concordancia con la argumentación presentada, la invención actual logra la identificación y obtención del hidrato de odevixibat, específicamente un sesquihidrato de odevixibat, que se presenta de manera estable y cristalina y que eventualmente es útil en una preparación farmacéutica. Sin embargo, la identificación de esta forma cristalina no involucra actividad inventiva, y es precisamente porque se sabía de antemano, antes de la fecha de solicitud de la patente, que el compuesto se podía obtener como su formas solvatadas y no solvatadas, como, por ejemplo, formas hidratadas (página 16, líneas 6-7), y que era necesario buscar la forma polimórfica más adecuada para adaptarla a su forma farmacéutica activa. En consecuencia, no es posible concluir que la identificación de una nueva forma cristalina implique actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada previamente y que la capacidad de tener distintas formas cristalinas es una propiedad intrínseca de dicho compuesto.

Además, se enfatiza nuevamente que, para una persona versada en la materia, no sería sorprendente obtener formas polimórficas que presenten mayor estabilidad, ya que su obtención forma parte de un trabajo rutinario en la síntesis de estos compuestos. Aunque es verdad que solo algunos polimorfos muestran propiedades farmacotécnicamente deseables (ver Página 2 ⁽³⁾), en este caso, los hallazgos relacionados con las

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

características fisicoquímicas de las formas cristalinas de odevixibat resultan de un trabajo rutinario. En este proceso, el investigador se propone determinar las propiedades fisicoquímicas del compuesto y el efecto de sus formas en las propiedades fisicoquímicas del activo, con el objetivo de seleccionar aquella forma que eventualmente pueda ofrecer una ventaja industrial. Por lo tanto, es evidente para una persona versada en la materia que diferentes formas cristalinas presentan diferentes estabilidades, lo que hace que el supuesto efecto señalado por el solicitante no sea sorprendente y, en consecuencia, la solicitud carezca de nivel inventivo.

Con relación a las afirmaciones sobre el procedimiento y la composición, el solicitante expone lo siguiente: *“Las nuevas reivindicaciones 7 a 10 se refieren a un proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 que comprende aislar la modificación de cristal 2A, 2B o 2C de una solución de odevixibat. En ausencia de cualquier enseñanza o sugerencia de que la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat requiere una forma de solvato mixto intermedio, no es probable que el experto hubiera podido llegar al proceso reivindicado por simple rutina. Por lo tanto, se debe considerar que las nuevas reivindicaciones 7 a 10 implican una actividad inventiva.*

Finalmente, la nueva reivindicación 11 se refiere a una composición farmacéutica que comprende la modificación de cristal 1 de odevixibat. Como esta reivindicación se refiere a las características de las nuevas reivindicaciones 1 a 3, que deben considerarse inventivas, la nueva reivindicación 11 también debe considerarse inventiva.

Esta Oficina insiste una vez más que D2 describe un proceso para obtener un hidrato cristalino de elobixibat. El proceso implica disolver elobixibat en etanol, someterlo a tratamiento térmico, agitación y lavado con etanol para obtener la modificación cristalina I. Esta, a su vez, se utiliza para generar la modificación IV al exponerla a una mezcla de etanol y agua a temperatura ambiente. El secado posterior favorece la evaporación de las moléculas de etanol del cristal, siendo reemplazadas por agua, dando lugar a la modificación IV de elobixibat (pág. 19 y 20, ejemplo 1 - pág. 20, ejemplo 2). En consecuencia, D2 sugiere la obtención de hidratos cristalinos a partir de la formación inicial de un solvato mixto, donde las moléculas de solvente se eliminan mediante evaporación, resultando en el hidrato correspondiente. Estas indicaciones son lo suficientemente claras como para que un experto en la materia pueda incorporarlas en los procesos de obtención de formas cristalinas, como, por ejemplo, una forma cristalina de Odebixibat, compuesto divulgado en D1. Por lo tanto, D2 complementa el documento D1 y hace obvia la materia reclamada.

Finaliza el solicitante y concluye que: *“De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 no mencionan, describen o sugieren, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.*

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 11, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.”

Este Despacho reitera que el documento D1 es sumamente claro en indicar el compuesto reivindicado. Asimismo, la obtención de sus formas cristalinas se considera una modificación “rutinaria” que una persona versada en la materia estaría naturalmente motivada a emprender, teniendo en cuenta que el problema técnico a resolver está asociado con la obtención de formas sólidas con mejores propiedades. En este contexto,

Resolución N° 3834

Ref. Expediente N° NC2020/0015781

D2 se utiliza como documento complementario porque brinda información sobre la posibilidad de obtener formas cristalinas mediante el empleo de diferentes solventes para lograr compuestos más estables. Por lo tanto, se sostiene que obtener una forma cristalina de un compuesto completamente conocido en el estado del arte sería una elección evidente, especialmente cuando la técnica previa sugiere la obtención de formas cristalinas más estables. Por consiguiente, la invención carece de nivel inventivo.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2020/0015781 de 15 de diciembre de 2020, título la invención como: "MODIFICACIONES DE CRISTALES DE ODEXIBAT". Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual el título quedará de la siguiente manera: "*HIDRATOS Y SOLVATOS MIXTOS CRISTALINOS DEL COMPUESTO 1,1-DIOXO-3,3-DIBUTIL-5-FENIL-7-METILTIO-8-(N-{(R)-A-[N-((S)-1-CARBOXIPROPIL)CARBAMOIL]-4-HIDROXIBENCIL}CARBAMOILMETOXI)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,2,5-BENZOTIADIAZEPINA (ODEVIXIBAT) Y PROCESO DE ELABORACIÓN*".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"HIDRATOS Y SOLVATOS MIXTOS CRISTALINOS DEL COMPUESTO 1,1-DIOXO-3,3-DIBUTIL-5-FENIL-7-METILTIO-8-(N-{(R)-A-[N-((S)-1-CARBOXIPROPIL)CARBAMOIL]-4-HIDROXIBENCIL} CARBAMOILMETOXI)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,2,5-BENZOTIADIAZEPINA (ODEVIXIBAT) Y PROCESO DE ELABORACIÓN"

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a ALBIREO AB 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 19 de febrero de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.02.19
23:00:39 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.