

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 20958

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

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 GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. presentó petición de divisional bajo el número de solicitud NC2018/0005933, correspondiente a la solicitud internacional PCT/US2015/014589 del 5 de febrero de 2015 titulada “POLIMORFOS CRISTALINOS DE LA BASE LIBRE DE 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)METOXI)BENZALDEHÍDO”, la cual fue admitida a trámite asignándole el No. NC2021/0004941, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° 15302585, la cual se beneficia de la fecha de presentación 21 de diciembre de 2015 y de la fecha de prioridad invocada 7 de febrero de 2014 en ella.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 765 el 30 de junio de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 12562 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 presentó junto a la respuesta radicada el 19 de octubre de 2023 nuevas reivindicaciones 1 a 3 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 3 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

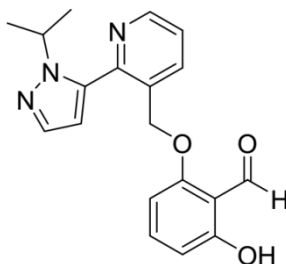
Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar una forma cristalina del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1h-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído que sea estable, se fabrique de forma reproducible y tenga unas propiedades fisicoquímicas favorables para su uso como agente terapéutico.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un ansolvato cristalino del compuesto 1:

Resolución N° 20958

Ref. Expediente N° NC2021/0004941



Compuesto 1

caracterizado por al menos los picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) seleccionados de 5.55°, 11.65°, 11.85°, 12.08°, 12.67°, 13.12°, 14.94°, 15.19°, 15.76°, 16.70°, 17.35°, 19.65°, 23.48°, 23.68°, 25.25°, 25.47°, 25.70°, 26.04° y 26.37°.

Reivindicaciones

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”.

Respecto a la claridad de la reivindicación 1 y lo presentado en la descripción donde se asegura que:

“Se identificaron tres formas cristalinas anhidras de la base libre, denominadas Formas I, II y Material N de la base libre.” [008].

“El material N de la base libre se comprobó que estaba enantiotrópicamente relacionado con la Forma II y se transformará de forma reversible a una temperatura de transición específica (que se estimó en la presente que era próxima a 40-42 °C). Por encima de la temperatura de transición, la Forma II de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con la Forma I y el Material N. Por tanto, a temperaturas operacionales inferiores a 40 °C, p. ej., a 30 °C, la base libre del Compuesto 1 existe principalmente como el Material N, que puede contener cierta cantidad de la Forma II residual. Por tanto, a temperaturas operacionales superiores a 40 °C, p. ej., a 50 °C, la base libre del Compuesto 1 existe principalmente como la Forma II, que puede contener cierta cantidad del Material N residual.” [009].

“En algunas realizaciones, la base libre del Compuesto cristalino 1 comprende el Material cristalino N y menos de un 25% molar, un 10% molar o un 5% molar de las Formas cristalinas I o II, o formas amorfas del Compuesto 1.” [0016].

“Los datos de caracterización indican que las Formas I, II y el Material N son fases cristalinas únicas; sin embargo, únicamente los patrones de XRPD de las Formas I y II se indexaron con éxito para confirmar la pureza de las fases. Por tanto, cualquier relación termodinámica propuesta entre estos materiales es una hipótesis de trabajo, en la que se asume la pureza de la fase del Material N.”

Resolución N° 20958

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

Esta Oficina considera que no hay certeza de que los picos reclamados en la reivindicación 1 definan de forma inequívoca la forma cristalina reclamada, sabiendo que se pudo haber obtenido una mezcla de cristales que coexisten en un mismo estado sólido, con lo cual no hay claridad en la definición del materia.

Asimismo, se aclara que la reivindicación 1 tampoco es clara porque para la caracterización de un polimorfo no es suficiente mencionar algunos picos de difracción de rayos X en polvo, aun menos cuando se indica que el cristal coexiste con otras formas polimórficas y dichas formas tienen picos tan cercano que caen en la incertidumbre de la medida, por lo cual no serían característicos.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de febrero de 2014 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	WO2013102142	Substituted benzaldehyde compounds and methods for their use in increasing tissue oxygenation	4 de julio de 2013
D2	Brittain 2009	Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA	2009

El documento D1¹ divulga el compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído en su forma amorfa (ejemplo 18).

El documento D2² divulga el fenómeno de polimorfismo y cristalización que pueden sufrir diferentes sustancias y que hace que cambien sus propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), además, da a conocer diversas técnicas que permiten la obtención de polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten su caracterización (Págs. 318 a 430).

Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0001966 del 19 de octubre de 2023) refiere a:

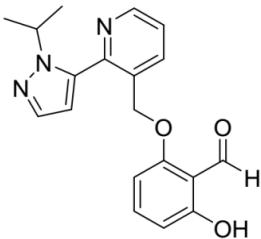
¹<https://patents.google.com/patent/WO2013102142A1/en?q=WO2013102142>

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

Resolución N° 20958

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

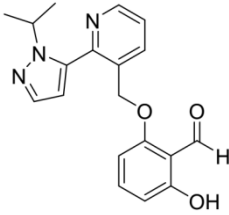
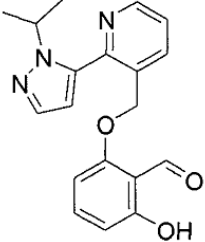
“Un ansolvato cristalino del compuesto 1:



Compuesto 1

caracterizado por al menos los picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) seleccionados de 5.55°, 11.65°, 11.85°, 12.08°, 12.67°, 13.12°, 14.94°, 15.19°, 15.76°, 16.70°, 17.35°, 19.65°, 23.48°, 23.68°, 25.25°, 25.47°, 25.70°, 26.04° y 26.37° 2θ).”

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Ansolvato cristalino del compuesto 1 	2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído  Ejemplo 18	Información detallada del comportamiento polimórfico en el desarrollo farmacéutico y solvatomorfismo
caracterizado por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) seleccionados de 5.55°, 11.65°, 11.85°, 12.08°, 12.67°, 13.12°, 14.94°, 15.19°, 15.76°, 16.70°, 17.35°, 19.65°, 23.48°, 23.68°, 25.25°, 25.47°, 25.70°, 26.04° y 26.37° 2θ.	---	Divulga metodologías de preparación y caracterización de cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras. Además, métodos de cribado de alto rendimiento.

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga benzaldehídos sustituidos y su utilidad como moduladores alostéricos de la hemoglobina, métodos e intermedios para su preparación, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de trastornos mediados por la hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de una mayor oxigenación tisular. Particularmente da a conocer el compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, conocido comercialmente ahora como VOXELOTOR (Resumen y Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que se presenta ahora como un compuesto cristalino con picos de difracción de rayos X en polvo de 5.55°, 11.65°, 11.85°, 12.08°, 12.67°, 13.12°, 14.94°, 15.19°, 15.76°, 16.70°, 17.35°, 19.65°, 23.48°, 23.68°, 25.25°, 25.47°, 25.70°, 26.04° y 26.37°.

Resolución N° 20958

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

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

Sin embargo, la obtención de formas polimórficas y cristales es una práctica común en sustancias farmacológicamente activas como lo presenta el documento 2, el cual divulga particularmente que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo y que 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 y mejoradas, por ejemplo: higroscopicidad, estabilidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad (Tabla 2). Incluso las mismas agencias reguladoras de medicamentos, como la FDA, sugieren la búsqueda de formas polimórficas en compuestos activos como una estrategia para su optimización³, por lo tanto, basándose en este conocimiento general, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, conocido desde D1, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma sólida alternativa y estable. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 1 también se considera obvio.

El documento 1 igualmente hace referencia a composiciones farmacéuticas que combinan el ingrediente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables (resumen, [0121]-[0126]).

En ese sentido, las reivindicaciones dependientes 2 a 3 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante*Respecto a los argumentos frente a la falta de claridad*

El solicitante indica que ha eliminado la frase “cada uno $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ” y luego explica que:

“En primer lugar, se señala que la incertidumbre “ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ” ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio. Ahora, los picos característicos de la Forma I corresponden a $12,82^\circ$, $15,74^\circ$, $16,03^\circ$, $16,63^\circ$, $17,60^\circ$, $25,14^\circ$, $25,82^\circ$ y $26,44^\circ 2\theta$ mientras que los picos característicos de la forma II corresponden a $13,37^\circ$, $14,37^\circ$, $19,95^\circ$ y $23,92^\circ 2\theta$.

El material N se diferencia de la Forma I y la Forma II debido a la presencia de los siguientes picos característicos $11,65^\circ$, $11,85^\circ$, $12,08^\circ$, $16,70^\circ$, $19,65^\circ$ y $23,48^\circ 2\theta$. Estos picos son únicos al material N y no se encuentran en la Forma I y la Forma II. En consecuencia, los datos de difracción incluidos en la reivindicación 1 si caracterizan de manera inequívoca al material N.

Adicionalmente, me permito reiterar que, de acuerdo con los datos de resonancia magnética nuclear en estado sólido, las tres formas son cristalinas y son formas polimórficas diferentes.

³ Byrn, S., Pfeiffer, R., Ganey, M. et al. Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations. Pharm Res 12, 945–954 (1995). <https://doi.org/10.1023/A:1016241927429>

Resolución N° 20958

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

En consecuencia, se señala que, contrario a lo afirmado por el examinador, lo desarrollado por el solicitante no es una mezcla de cristales que coexisten en un mismo estado sólido."

Frente a estos argumentos, esta oficina aclara que, aunque se haya eliminado de las reivindicaciones la expresión " $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ", que establece el valor de la incertidumbre en la medida reportada, se mantiene la objeción por falta de claridad debido a que el solapamiento de los picos de las diferentes formas cristalinas es un hecho probable y los datos reportados podrían no ser concluyentes o característicos de una forma cristalina en particular. Llama a la atención, por ejemplo, la cercanía de los siguientes picos reportados para las formas cristalinas (I), (II) y (N).

16.63 $\pm$ 0.20 (I), 16.75 $\pm$ 0.20 (II) y 16.70 $\pm$ 0.2 (N)
25.14 $\pm$ 0.20 (I), 25.12 $\pm$ 0.20 (II) y 25.25 $\pm$ 0.2 (N)

Cada uno de estos picos, podrían no considerarse característicos de la cada una de las formas cristalinas en tanto caen dentro del intervalo de ± 0.20 de la medida. Téngase en cuenta que en la misma descripción el solicitante aseguró que las formas cristalinas (I), (II) y (N) pueden interconvertirse en ciertas condiciones.

Ahora bien, los datos de resonancia presentados muestran tres espectros diferentes, que representan tres moléculas diferentes, sin embargo, no dan cuenta de la pureza de la muestra. Esta Oficina tiene claro que fueron obtenidas diferentes formas cristalinas, sin embargo, según lo explica la misma descripción de esta solicitud, dichas formas cristalinas pueden cambiar una en otra o pueden coexistir en el mismo estado sólido, así que los datos de difracción reclamados podrían no ser características de una sola forma cristalina. La solicitud no mostró datos de pureza del cristal. En ese sentido esta oficina considera que la materia no está claramente reclamada.

Respecto a los argumentos frente a la falta de claridad de la descripción

El solicitante ha explicado que las expresiones "se acaba de descubrir" y similares que se encuentran a lo largo de la descripción se utilizan únicamente para describir la obtención de las formas cristalinas de la invención y no hacen referencia a un descubrimiento. Por lo tanto, esta Oficina considera superado el requerimiento.

Respecto a los argumentos frente a la falta de nivel inventivo

El solicitante argumenta que:

"En primer lugar, es fundamental resaltar que la evaluación del nivel inventivo de una solicitud no se trata de describir lo que una persona versada en la materia podría hacer (capacidad) sino de señalar la razón por la cual dicha persona haría alguna modificación para obtener el objeto de la invención (motivación). En otras palabras, no basta la simple aplicación de conocimientos técnicos, sino que se debe evaluar si el objeto inventivo es una consecuencia clara y directa del estado de la técnica.

Adicionalmente, tal como lo establece la página 194 de la guía de examen de la SIC, si no hay indicaciones en el estado de la técnica que induzcan a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, entonces la invención no es obvia y el polimorfo tiene nivel inventivo.

Ahora bien, la presente solicitud se refiere al material N, el cual ha sido caracterizado a partir de sus picos de difracción de rayos X en la reivindicación 1. Ninguno de los documentos

Resolución N° 20958

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

citados por el Examinador proporciona indicaciones que permitan llegar a un polimorfo con las características del material N.

Por un lado, el documento D1 no describe una forma cristalina de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi) benzaldehído como se define en la reivindicación 1.

Por otro lado, el documento D2 es solo una divulgación general sobre polimorfismo, que no proporciona ninguna enseñanza o indicación específica para obtener una forma cristalina del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído.

Así, D2 demuestra la capacidad de varios compuestos químicos para exhibir polimorfismo. Asimismo, dicho documento D2 describe algunas técnicas que permiten obtener diversos polimorfos y las tecnologías que permiten su caracterización.

Si bien D2 refleja los conocimientos básicos que debe tener todo profesional en el campo farmacéutico, dicho documento no es exhaustivo y no ofrece sugerencias particulares que conduzcan de manera inequívoca a la forma cristalina reivindicada por esta solicitud.

Además, es bien conocido en el campo técnico que el proceso para obtener una forma cristalina es complejo ya que intervienen muchas variables (tipo de solventes, proporción de solventes en una mezcla, temperatura y velocidad de enfriamiento, rango de presión, rango de agitación, etc.), los cuales deben ser establecidos y controlados por el investigador, por lo que no es evidente la predicción de las diferentes formas en que un determinado compuesto puede cristalizar.”

Se aclara al solicitante que el estudio de patentabilidad adelantado por este Despacho se basó en la combinación de enseñanzas de dos documentos del estado del arte que hacen obvia la materia reclamada. El documento más cercano se trata del documento 1, el cual divulga el compuesto base 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi) benzaldehído, conocido comercialmente ahora como VOXELOTOR (Resumen y Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67), tal como se mostró en el análisis de nivel inventivo realizado, la diferencia radica en que ahora ese compuesto se presenta como una forma cristalina. No obstante, dicha diferencia no asocia ningún efecto técnico, por lo cual el problema técnico objetivo sería entonces ¿cómo obtener un compuesto alternativo? Esta pregunta tiene respuesta en el documento complementario D2, el cual le enseña a la persona medianamente versada en la materia que muchas moléculas con actividad farmacológica muestran polimorfismo, por lo cual, la obtención de una forma cristalina de una molécula conocida es una práctica que está al alcance del técnico medio en la materia, además motivado por las múltiples ventajas que ofrece el comportamiento cristalino. En D2 se explica que el polimorfismo conduce a múltiples ventajas en el proceso de formulación de producto.

Así entonces, la materia acá reclamada se deriva de manera evidente a partir del estado del arte citado, primero porque el documento 1 ya había dado a conocer la molécula amorfa y segundo porque el documento 2 divulga cómo se obtiene un polimorfo, como se caracteriza y las múltiples ventajas que ofrecen. La persona medianamente versada en la materia, tiene información técnica suficiente para obtener formas cristalinas del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, con la plena expectativa de éxito de caracterizarlas y esperar eventualmente mejoras en su comportamiento fisicoquímico. Se aclara que esta Oficina no desconoce el esfuerzo y el trabajo exhaustivo para estandarizar las condiciones de obtención de una forma cristalina determinada y su caracterización, sin embargo, ese trabajo es un trabajo que se rige bajo unos parámetros rutinarios y que en este caso no llevaron a un producto con un efecto técnico inesperado o sorprendente que pudiera entenderse como un salto cualitativo en la técnica.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0004941 el 14 de junio de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “FORMA

Resolución N° 20958

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

CRISTALINA DE LA BASE LIBRE DEL 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1HPIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL) METOXI) BENZALDEHÍDO (VOXELOTOR)".

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:

"FORMA CRISTALINA DE LA BASE LIBRE DEL 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1HPIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL) METOXI) BENZALDEHÍDO (VOXELOTOR)"

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, 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 26 de abril de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.04.26
23:01:50 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.