



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

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 6 de agosto de 2020 con el No. NC2020/0009761, por REATA PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS DE CO-CRISTALES DE UN ANÁLOGO DE NOVOBIOCINA Y PROLINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/016304 del 1 de febrero de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 908 el 30 de octubre de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 18682 de 14 de noviembre 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. NC2020/0009761 de 14 de marzo de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado bajo el No. NC2020/0009761 de 24 de octubre de 2023.

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 incluidas en el radicado bajo el No. NC2020/0009761 de 24 de octubre de 2023, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:



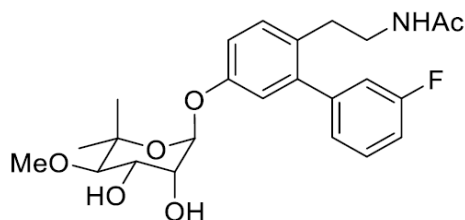
Resolución N° **80877**

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar un compuesto α -anómero 4a de alta pureza que tenga una potencia excelente en la inhibición independiente de Hsp70 y Hsp90.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:2) y su composición.



4a

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de febrero 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	US9422320	“C-TERMINAL HSP90 INHIBITORS”	23 de agosto de 2016
D3	WO2013076659	“APREPITANT L-PROLINE SOLVATES - COMPOSITIONS AND COCRYSTALS”	30 de mayo de 2013

D1¹ divulga inhibidores C-terminales de Hsp90 y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Los compuestos de la divulgación son útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos neurodegenerativos tales como la neuropatía periférica diabética (resumen).

D3² divulga cocristales de solvato de L-prolina de aprepitant, así como composiciones farmacéuticas que los contienen. Las composiciones o cocristales de solvato de L-prolina de aprepitant se pueden usar para tratar o prevenir trastornos relacionados con la emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picazón, una enfermedad respiratoria o una adicción (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”.

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047754998/publication/US9422320B2?q=US9422320>

² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047559586/publication/WO2013076659A1?q=WO2013076659>

Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

En el presente caso, el producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación independiente 1 está referida a: “Un co-cristal de (...)” (Radicado No. NC2020/0009761 de 24 de octubre de 2023).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación independiente 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3 que representan el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un co-cristal de: N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetil tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:2) Un difractograma de polvo de rayos X con picos: 12,14, 14,76, 16,86, 17,51, 18,89, 19,00, 19,41 y 21,05 °2θ ±0,20 °2θ Cu-Kα a 1,54178 Å.	Un compuesto diastereómero N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetil tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida -- -- Col. 49, ejemplo 11b	Un co-cristal de -- Con un co-formador como L-prolina Caracterización mediante difracción de rayos X Pág. 5, [033]

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida con una pureza del 95,6% (col. 49, ejemplo 11b).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar un compuesto que forma un co-cristal con L-prolina en una relación (1:2) y determinar su patrón de rayos X con picos a 12,14, 14,76, 16,86, 17,51, 18,89, 19,00, 19,41 y 21,05 °2θ ±0,20 °2θ determinado sobre un difractómetro con una radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,54178 Å.

El efecto que se logra al especificar que el compuesto es un co-cristal con L-prolina en una relación (1:2), junto con la determinación de su patrón de rayos X, consiste en la obtención de datos farmacocinéticos superiores en comparación con la Forma D y el Material A del mismo compuesto, de acuerdo con el anexo presentando bajo el radicado No. NC2020/0009761 de 24 de octubre de 2023.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el compuesto divulgado en D1 para proporcionar un co-cristal con una farmacocinética superior?

Sin embargo, el especificar el empleo de co-formadores como L-prolina para mejorar las propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas de un compuesto ya está divulgado en D3, que se refiere a co-cristales de solvato de L-prolina de aprepitant. Particularmente, se refiere a un solvato de L-prolina de aprepritan y co-cristales, donde el disolvente es metanol, etanol y n-propanol (pág. 5, [033]). Las formas cristalinas pueden, como ocurre con el cocrystal de L-prolina de aprepitant, poseer propiedades farmacéuticas y farmacológicas más favorables o ser más fáciles de procesar que las formas conocidas del propio API. Por ejemplo, un cocrystal puede tener propiedades de disolución y solubilidad diferentes a las del propio API y puede usarse para administrar API de forma



Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

terapéutica. También pueden tener una mejor estabilidad de almacenamiento. Otra propiedad del estado sólido potencialmente importante de un API es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el líquido del estómago de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas ya que afecta la velocidad a la que un ingrediente activo administrado por vía oral puede llegar al torrente sanguíneo del paciente (pág. 3, [011]).

Es importante resaltar que si bien D1 y D3 no mencionan el patrón de difracción de rayos X reclamado, esto es meramente una cuestión de variación de diseño por parte de un experto en la técnica, teniendo en cuenta, que D3 ya sugiere la caracterización mediante difracción de rayos X. Además, es bien conocido en el estado de arte que existen diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia 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 incluir un co-formador como L-prolina sugerido en D3 en el compuesto de D1, junto con variaciones rutinarias de la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al co-cristal de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De igual manera, la reivindicación independiente 3 no tiene nivel inventivo, porque D1 describe composiciones que comprenden el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable (col. 14, líneas 6 a 13). Por su lado, D3 describe composiciones o co-cristales y un vehículo farmacéuticamente aceptable (pág. 4, [014]). Adicionalmente, no se observa algún efecto relacionado con la composición reclamada.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante expone respecto a la evaluación de nivel inventivo lo siguiente:

*“El Solicitante observa que el Sr. Examinador retiró todos los rechazos anteriores. En vista de nuestra respuesta anterior, el Sr. Examinador presentó un nuevo rechazo por falta de actividad inventiva basado en el documento **D1** citado anteriormente y el documento **D3 (WO2013/076659)** citado recientemente. El Sr. Examinador citó al documento D3 por su supuesta sugerencia de utilizar L-prolina como co-formador en la preparación de co-*

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



Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

cristales de aprepitant. Como explicamos a continuación, el rechazo se basa en inexactitudes fácticas. Además, los documentos D1 y D3 citados no sustentan el motivo del rechazo del Sr. Examinador.

En cuanto a las imprecisiones fácticas, el Sr. Examinador afirmó que un experto buscaría formas óptimas de N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida conocida a partir de D1 (compuesto amorfo 4 en la solicitud), concluyendo que la identificación de la mejor forma no es inventiva. Por el contrario, las reivindicaciones no se dirigen a un polimorfo del compuesto 4 en sí, sino a un co-cristal de un anómero del mismo (compuesto 4a), específicamente la Forma B."

Una segunda inexactitud fáctica reside en la afirmación del Sr. Examinador de que el Solicitante NO llevó a cabo la síntesis del co-cristal, sino que simplemente identificó su forma más estable. Esta afirmación es claramente errónea: antes de la invención del Solicitante, no existía ningún co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R))-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida (compuesto 4a en la solicitud). Como se explica con gran detalle en la solicitud, el Solicitante de hecho emprendió la síntesis de varios co-cristales del compuesto 4a, incluido el co-cristal de L-prolina reivindicado del compuesto 4a designado como Forma B. Por lo tanto, el Solicitante no solo inventó una síntesis del co-cristal novedoso, sino que también lo caracterizó."

Esta Oficina aclara que D1 enseña claramente el compuesto diastereómero N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida (col. 49, ejemplo 11b), y también sugiere que se pueden preparar sales derivadas de bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables (col. 12, líneas 3 a 31). Aunque el compuesto descrito en D1 es una mezcla de diastereómeros y no especifica el anómero 4a con la configuración en posición 2 de 2R, esto no representa un salto cualitativo a la técnica. La selección de un compuesto con una estereoquímica específica no constituye una invención innovadora si se considera que la estereoquímica es una propiedad intrínseca de cada compuesto. Elegir una configuración estereoquímica específica, como el anómero 4a, es una expectativa razonable para un experto en el campo. Esto se debe a que la obtención de estereoisómeros específicos a partir de un compuesto base conocido es una tarea rutinaria y predecible en química.

Por otro lado, se hace hincapié en la afirmación que presenta el solicitante:

"el Solicitante de hecho emprendió la síntesis de varios co-cristales del compuesto 4a, incluido el co-cristal de L-prolina".

Asimismo, en la memoria descriptiva se detalla:

"Ejemplo 3: Detección de Co-cristales

Se utilizó 4a amorfo en aproximadamente 50 experimentos de detección de co-cristales con 26 co-formadores que no son L-prolina ni D-prolina, como se resume en la Tabla 1 siguiente. Se empleó una variedad de técnicas de cristalización dóciles a la formación de co-cristales, que incluyen molido asistido por solventes y trituración manual, enfriamiento, evaporación, suspensión, precipitación de choque y cristalización de reacción, (...)" (pág. 70 de la descripción).

De acuerdo con estas indicaciones, está claro que la tarea del solicitante consistió en realizar numerosos experimentos de ensayo y error con diferentes co-formadores para identificar cuál de ellos interactuaría mejor con el compuesto reclamado para formar el co-cristal con los mejores resultados para el propósito previsto. Sin embargo, este tipo de esfuerzo técnico es predecible y rutinario. En el estado de la técnica, como se menciona

Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

en el trabajo de Shan, N., *Et al.*,⁽⁴⁾ describe que el desarrollo de co-cristales farmacéuticos se ha establecido como una parte rutinaria de las primeras etapas del desarrollo de fármacos, ya que la co-cristalización ofrece una oportunidad para modificar, a veces drásticamente, las propiedades fisicoquímicas de un ingrediente activo (API) sin modificar covalentemente su estructura molecular (pág. 1256, col. 2, líneas 34 a 40). Aunque predecir una estructura cristalina basada únicamente en la estructura molecular de un compuesto puede ser desafiante, se puede utilizar una biblioteca de co-formadores predeterminada que incluye la mayoría de los compuestos farmacéuticamente aceptables y/o aprobados, como se muestra en la Tabla 2 (pág. 1260, tabla 2).

Por lo tanto, esta Oficina sostiene que la presente solicitud carece de nivel inventivo, ya que la selección de L-prolina como co-formador y la verificación de sus propiedades son procedimientos rutinarios en la técnica, llevados a cabo utilizando técnicas estándar. En consecuencia, esta Oficina reitera la falta de nivel inventivo de la presente solicitud.

Continúa el solicitante y manifiesta que: *“En nuestra última respuesta, presentamos datos de experimentos in vivo que demostraron, y el Sr. Examinador reconoció explícitamente, parámetros superiores de C_{max} y AUC para la Forma B reivindicada, en relación con el compuesto amorfo 4a, el Material A y la Forma D. La razón del Sr. Examinador para el presente rechazo parece residir en el reconocimiento de que D3 revela un co-cristal de prolina de otro ingrediente farmacéuticamente activo (API) (aprepitant), y en una revelación adicional en D3 de que los co-cristales pueden manifestar propiedades físicas y químicas mejoradas.*

Sin embargo, hemos demostrado que la Forma B tiene una C_{max} y AUC con dosis corregida sorprendentemente altas en comparación con el compuesto amorfo 4a. Los datos deberían establecer un efecto inesperado en comparación con “la técnica anterior más cercana”, que es D1 que revela el compuesto amorfo 4. Por lo tanto, parece que el examinador no sabe la razón por la cual los datos in vivo en la Forma B son sorprendentes. A continuación, proporcionamos esa razón.

Las solubilidades acuosas más altas de los compuestos amorfos generalmente se correlacionan con biodisponibilidades más altas en comparación con las formas cristalinas del compuesto (consulte la solicitud en el párrafo [00100]):

*Otra ventaja de los co-cristales de la invención es la biodisponibilidad inesperadamente alta de **4a** de los co-cristales en comparación con **4a** amorfo. Más específicamente, la administración in vivo de un co-cristal aumentó la biodisponibilidad de **4a** en un factor de 1,5 – 2, en relación con la misma dosis de **4a** amorfo (véanse los Ejemplos 12 y 13). Esta característica de los co-cristales de la invención mucho más sorpresiva en vista de, y de hecho está en contraste con, la observación general de que las formas amorfas de compuestos farmacéuticos son notablemente más solubles y, por lo tanto, más biodisponibles, que sus pares cristalinos. Véase B. C. Hancock et al., *Pharm. Res.* 17(4) (2000) 397 – 404; B. C. Hancock et al., *J. Pharm. Sci.* 86(1) (1997) 1 – 12.”*

Este Despacho aclara que, aunque es cierto que los compuestos amorfos suelen exhibir una mayor **solubilidad** aparente en comparación con sus formas cristalinas debido a su estado energético más alto y a su estructura desordenada que no requiere que la red cristalina se rompa al disolverse, esta solubilidad superior no necesariamente se traduce en una mayor biodisponibilidad. La biodisponibilidad no solo depende de la solubilidad, sino también de otros factores, como la permeabilidad del fármaco a través de las membranas biológicas y su estabilidad en el entorno biológico.

⁴ Shan, N., Perry, ML, Weyna, DR y Zaworotko, MJ (2014). Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 10(9), 1255–1271. Recuperado de: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425255.2014.942281>

Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

Adicionalmente, es ampliamente conocido en el estado de la técnica, que el 40% de los fármacos comercializados y la mayoría de los compuestos de desarrollo tienen una solubilidad baja. Este es un problema significativo para el desarrollo de fármacos ya que la capacidad del cuerpo humano para absorber y distribuir fármacos, pasos necesarios para que ejerzan su acción, se basa en la solubilidad acuosa y la permeabilidad in vivo del ingrediente activo. Si la solubilidad fuera el único problema que enfrenta el desarrollo de fármacos, entonces todas las fases del fármaco deberían desarrollarse como formas amorfas estabilizadas, donde la ventaja de solubilidad está garantizada y generalmente en el rango de 1 a 10 veces superior. Sin embargo, la solubilidad no es el único problema en el desarrollo de fármacos (pág. 5756, property determination) ⁽⁵⁾.

Por lo tanto, la observación de que la Forma B tiene una biodisponibilidad inesperadamente alta en comparación con el compuesto amorfo 4a no contradice el conocimiento general. Al contrario, esta observación refuerza la importancia de encontrar formas polimórficas que optimicen tanto la solubilidad como otros parámetros relevantes para la biodisponibilidad. En consecuencia, y, a diferencia de la opinión del solicitante la característica destacada de los co-cristales de la solicitud no resulta sorprendente ni en contradicción con el conocimiento general. En lugar de ello, subraya la relevancia de los co-cristales como una estrategia viable para abordar el problema técnico de encontrar formas polimórficas con mejores propiedades farmacéuticas.

Referente a los ejemplos de la solicitud el solicitante sostiene:

“Resumen: Los experimentos de solubilidad realizados después de la presentación de la solicitud establecieron sorprendentemente una tendencia contraria: el Solicitante determinó que la solubilidad acuosa del compuesto amorfo 4a es esencialmente idéntica a la forma co-cristalina B reivindicada. Sin embargo, a pesar de la similitud en las solubilidades, como detallamos a continuación, la Forma B co-cristal superó con creces al compuesto amorfo 4a en los experimentos in vivo que presentamos en nuestra última respuesta.

Procedimiento general: El procedimiento general para determinar la solubilidad fue el siguiente: para cada material de prueba, se llenaron tres recipientes con 225 ml de tampón pH 1,2, tampón pH 4,5 y tampón pH 6,8. Se añadieron a cada uno de los recipientes aproximadamente 80 mg del material de prueba, Forma B o compuesto amorfo 4a, respectivamente. Los recipientes se colocaron en un dispositivo de agitación magnético en un baño de agua a 37,0 °C. El contenido de cada recipiente se agitó a 300 rpm durante 4 horas. Además, se agitó durante 4 horas un blanco (control) que constaba de 225 ml de tampón de pH 1,2, tampón de pH 4,5 o tampón de pH 6,8. Se tomaron submuestras de 2 ml de cada solución de prueba después de 1, 2 y 4 horas, respectivamente. Las muestras se diluyeron en una proporción de 1:1 (v:v) con acetonitrilo y se diluyeron adicionalmente en acetonitrilo/tampón 50/50 (v/v) antes de analizarlas. El pH de cada una de las soluciones de prueba (incluidas las soluciones blanco) se determinó después de la adición del material de prueba y después de cada extracción de muestra.

Resultados: La siguiente tabla presenta las solubilidades de la Forma B y el compuesto amorfo 4a en cada momento y pH.

⁵ Blagden, N., Coles, S. J., Berry, D. J. (2014). Pharmaceutical co-crystals – are we there yet? CrystEngComm, 16(26), 5753–5761. Recuperado de: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/ce/c4ce00127c>



Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

Tabla. Solubilidades BCS de la Forma B and Compuesto Amorfo 4^a

Tiempo (h)	Solubilidad (mg/mL)					
	pH 1.2		pH 4.5		pH 6.8	
	Forma B	Amorfa	Forma B	Amorfa	Forma B	Amorfa
1	0,3068	0,3288	0,3512	0,2536	0,3584	0,3196
2	0,3028	0,3136	0,3660	0,3100	0,3652	0,3432
4	0,2760	0,2720	0,3692	0,3444	0,3764	0,3492

Dentro de los errores de medición estándar, las solubilidades a las 4 horas son generalmente las mismas entre la Forma B y el compuesto amorfo 4a. Por lo tanto, estos resultados son inconsistentes con la tendencia bien conocida de que “las formas amorfas de los productos farmacéuticos son notablemente más solubles. que sus pares cristalinos”. (Solicitud en el párrafo [00100].)

Además, los datos de solubilidad anteriores respaldarían la expectativa de que las biodisponibilidades de la Forma B y el compuesto amorfo 4a son comparables porque sus solubilidades acuosas son comparables. Sin embargo, en sorprendente contraste, el cocrystal reivindicado de la Forma B exhibe una biodisponibilidad mucho mayor que el compuesto amorfo 4a, como lo muestra una Cmax que es aproximadamente 18 veces mayor y un AUC que es aproximadamente 7 veces mayor que para el compuesto amorfo 4a. En consecuencia, los datos de biodisponibilidad y solubilidad juntos constituyen evidencia convincente de resultados sorprendentes que establecen la actividad inventiva de la materia reivindicada.”

Es fundamental aclarar que, aunque los polimorfos y las formas amorfas presentan diferentes propiedades físicas en estado sólido, su comportamiento en disolución puede ser similar (resumen) ⁽⁶⁾. Por lo tanto, el hecho de que la solubilidad acuosa del compuesto amorfo 4a sea “esencialmente idéntica” a la de la forma co-cristalina B no es inconsistente con lo que se esperaría de acuerdo con el conocimiento técnico en la materia. Además, la afirmación de que las formas amorfas suelen ser más solubles que sus formas cristalinas se basa en observaciones sobre su comportamiento en estado sólido. Sin embargo, el ensayo realizado por el solicitante, que se lleva a cabo en medio acuoso, debe considerar que las estructuras cristalinas están en solución. En este contexto, a medida que las partículas del cristal se disuelven, se pierde su estructura ordenada, y el sólido se transforma en una solución homogénea donde las propiedades fisicoquímicas, incluida la solubilidad, se asemejan entre las diferentes formas, incluyendo la forma amorfa. Por lo tanto, los resultados de solubilidad presentados por el solicitante no constituyen evidencia convincente de resultados sorprendentes. En cambio, se alinean con las expectativas razonables en el campo, sugiriendo que las similitudes observadas son consistentes con el comportamiento conocido de polimorfos y formas amorfas en disolución.

Respecto a los resultados de biodisponibilidad obtenidos, es importante señalar que la obtención de co-cristales busca precisamente mejorar las propiedades fisicoquímicas del principio activo, incluida su biodisponibilidad. La introducción de co-formadores puede aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución, factores críticos para la absorción del fármaco en el organismo. Este fenómeno no solo es esperado, sino que es ampliamente conocido en el estado del arte como una estrategia para optimizar estas propiedades ⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Por lo tanto, el hecho de que el co-cristal muestre una C_{máx} y un AUC significativamente

⁶ Prohens R., Puigjaner, C (2007). Polimorfismo en la industria farmacéutica. EL FARMACÉUTICO No. 373. 01 de abril 2007. Recuperado: https://www.researchgate.net/publication/275891610_Polimorfismo_en_la_industria_farmaceutica

Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

mayores no es sorprendente; más bien, es un resultado predecible que se alinea con el conocimiento sobre el uso de co-cristales para mejorar la solubilidad de fármacos que, de otro modo, presentarían problemas de baja biodisponibilidad.

En consecuencia, los resultados proporcionados por el solicitante no constituyen un efecto sorprendente, ni algo que una persona versada en la materia no hubiese podido anticipar, sino que reflejan un entendimiento y aplicación de técnicas plenamente establecidas en la obtención de principios activos.

Respecto al documento D3 el solicitante manifiesta que:

“Finalmente, D3 establece específicamente que el fármaco de interés, aprepitant, tiene poca solubilidad en agua (“prácticamente insoluble”), una característica que llevaría al experto a esperar una baja absorción y una pobre biodisponibilidad (párr. [006]). Presumiblemente por esta razón, el objetivo de D3 era identificar co-cristales de aprepitant en un esfuerzo por mejorar su solubilidad en agua. A diferencia del aprepitant, el compuesto 4a es muy soluble en agua como lo demuestran los datos anteriores. Por tanto, D3 no es aplicable al compuesto 4a.”

Esta Oficina aclara que el documento complementario es, como su nombre indica, aquel que suple las deficiencias del estado de la técnica más cercano. Por lo tanto, no es necesario que dicho documento contenga todas las características de la materia que se estudia. En este caso, D3 se utiliza como complemento al indicar que la L-prolina puede actuar como co-formador para preparar un compuesto activo que presenta mejores propiedades (pág. 5, [033]). Además, D3 señala que un co-cristal puede exhibir propiedades de disolución y solubilidad diferentes de las del propio API, y que un co-cristal de un API determinado puede tener propiedades superiores a sus formulaciones de fármacos existentes. También menciona que pueden ofrecer una mejor estabilidad durante el almacenamiento. Otra propiedad de estado sólido potencialmente importante de un API es su velocidad de disolución en un medio acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el líquido estomacal puede tener consecuencias terapéuticas significativas, ya que afecta la rapidez con la que el principio activo administrado por vía oral puede alcanzar el torrente sanguíneo del paciente (pág. 3, [011], [012]). Por lo tanto, a la luz de las enseñanzas de D3, una persona versada en la materia tendría una alta expectativa de encontrar un co-formador como la L-prolina en relación con el compuesto ya descrito en D1. Así las cosas, esta Oficina sostiene que la presente invención consiste en la optimización de propiedades del compuesto conocido en D1 mediante la obtención de un co-formador, cuyo efecto no es sorprendente. Por ello, la invención carece de nivel inventivo.

El solicitante finaliza y manifiesta que:

“Por las razones anteriores, el experto en la materia, considerando D1 solo o en combinación con D3, no tendría ningún motivo para preparar un co-cristal del compuesto 4a, como por ejemplo para mejorar la solubilidad en agua. Incluso si hubiera sido obvio fabricar el co-cristal reivindicado de la Forma B, los datos de solubilidad anteriores y los datos in vivo de nuestra última respuesta establecen evidencia sorprendente de actividad inventiva suficiente para superar el rechazo.

De acuerdo con las aclaraciones citadas, la presente solicitud de patente de invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en el Art. 14 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N, en el sentido de Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial.

Por lo antes expuesto, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento, sin perjuicio de lo cual desde ya nos acogemos a lo dispuesto por el inciso segundo del artículo 45 de

Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

la decisión 486 de la Comunidad Andina que a la letra dice: “(...) Cuando la oficina nacional competente estimare que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notifica al solicitante dos o más veces (...)” (Subrayado para destacar).”

Esta Superintendencia reitera que la presente invención puede derivarse de manera obvia de la combinación de D1 y D3. En este contexto, D1 se considera el documento más cercano a la invención reclamada, ya que divulga el compuesto N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida con una pureza del 95,6% (col. 49, ejemplo 11b). Según la divulgación de la descripción de la presente solicitud, se establece que mediante el proceso descrito en la patente estadounidense No. 9.422.320 (documento D1) se obtiene el compuesto amorfo 4a con un 95% de pureza (HPLC) (pág. 48, líneas 4 a 6 de la descripción). Esto implica que el compuesto amorfo 4a está efectivamente divulgado en D1. Si la asignación directa de estereoquímica en la posición 2 no estuviese contemplada, considerando que se trata de un diastereómero, sería fácil prever la presencia de ambas configuraciones. En este sentido, la elección de uno de los anómeros existentes en la presente invención no constituye actividad inventiva. En consecuencia, la característica distintiva entre D1 y la presente solicitud radica en la especificación de un compuesto que forma un co-cristal con L-prolina en una relación 1:2 y en la determinación de su patrón de rayos X. Sin embargo, esta diferencia la suple D3, que describe que es posible mejorar las propiedades de un principio activo formando un co-cristal con un co-formador, como L-prolina. Estas formas cristalinas suelen exhibir mejores propiedades químicas y físicas que la base libre en su estado amorfo (pág. 3, [011]). Por lo tanto, bajo esta combinación de enseñanzas, la presente invención puede derivarse de manera evidente. Un experto en la materia, al buscar polimorfos del compuesto divulgado en D1, tendría la motivación para realizar múltiples ensayos utilizando diferentes co-formadores, los cuales están plenamente identificados en el estado del arte ⁽⁴⁾. Este experto buscaría determinar con cuál de ellos la molécula exhibe mejores propiedades fisicoquímicas y farmacológicas. Sin embargo, esta identificación no confiere nivel inventivo a la solicitud, ya que la búsqueda de diferentes co-cristales es una práctica comúnmente conocida y, por lo tanto, carente de actividad inventiva.

Por otro lado, aunque la Forma B exhibe datos farmacocinéticos superiores, este efecto no puede considerarse sorprendente ni algo que una persona versada en la materia no hubiese anticipado. Esto se debe, en gran medida, a que el estado del arte ya establece que la utilización de co-formadores permite la obtención de compuestos con mayor solubilidad y velocidad de disolución, y, una biodisponibilidad mejorada. Además, se destaca que es posible alcanzar las propiedades deseadas de un principio activo mediante la formación de un co-cristal con un co-formador, ya que estas formas cristalinas suelen exhibir mejores propiedades químicas y físicas en comparación con la base libre en su estado amorfo (pág. 3, [011] de D3). Por lo tanto, la presente invención carece de nivel inventivo, ya que no se observa un efecto técnico distinto al que ya es conocido en las anterioridades citadas.

Por lo tanto, no existe mérito para reconocer nivel inventivo en la presente solicitud, por lo tanto, el razonamiento del solicitante es erróneo y el texto de las anterioridades citadas sí son de ayuda para la obtención del producto reivindicado.

Finalmente, esta Superintendencia advierte, que en lo referente a la solicitud voluntaria de un tercer estudio de patentabilidad, el mismo no resulta procedente, como quiera que no se han presentado nuevos documentos ni elementos de juicio que ameriten realizar el estudio solicitado ni que en suma desvirtúen las objeciones a la patentabilidad de su solicitud

Resolución N° 80877

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

conforme lo expuesto en el Oficio No. 18682 de 14 de noviembre de 2023, ni tampoco se realizó el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad, además de que es posible seguir empleando los documentos citados en el Oficio No. 18682, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el No NC2020/0009761 de 14 de marzo de 2024, solicitó la modificación del título a: "CO-CRISTAL DE N-(2-(5(((2R,3R,4S,5R)-3,4-DIHIDROXI-5-METOXI-6,6-DIMETILTETRA-HIDRO-2H-PIRAN-2IL)OXI)-3'-FLUORO-[1,1'-BIFENIL]-2-IL)ETIL)-ACETAMIDA Y L-PROLINA (1:2)", la cual no se acepta porque no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: "FORMA D DEL CO-CRISTAL DE N-(2-(5(((2R,3R,4S,5R)-3,4-DIHIDROXI-5-METOXI-6,6-DIMETILTETRA-HIDRO-2H-PIRAN-2IL)OXI)-3'-FLUORO-[1,1'-BIFENIL]-2-IL)ETIL)-ACETAMIDA Y L-PROLINA (1:2)"

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 D DEL CO-CRISTAL DE N-(2-(5(((2R,3R,4S,5R)-3,4-DIHIDROXI-5-METOXI-6,6-DIMETILTETRA-HIDRO-2H-PIRAN-2IL)OXI)-3'-FLUORO-[1,1'-BIFENIL]-2-IL)ETIL)-ACETAMIDA Y L-PROLINA (1:2)"

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a REATA PHARMACEUTICALS, 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 19 de diciembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.12.19
17:00:56 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.