



Superintendencia de
Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

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 29 de diciembre de 2020 con el No. NC2020/0016582, por PTC THERAPEUTICS MP, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SALES DE SEPIAPTERINA FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/034505 del 30 de mayo de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 923 el 8 de abril de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 7339 de 17 de abril de 2024, 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. NC2020/0016582 de 03 de septiembre de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 4 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 4 incluidas en el radicado bajo el No. NC2020/0016582 de 03 de septiembre de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar sales farmacéuticas de sepiapterina para tratar trastornos relacionados con tetrahidrobiopterina.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona sepiapterina como una sal de nicotinato 1:0.9 (relación molar de sepiapterina: nicotinato) o una sal de tartrato 1:1 o 2:1 (relación molar de sepiapterina: tartrato).



Ref. Expediente N° NC2020/0016582

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de mayo 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
D4	US9181254	“METHOD FOR PRODUCING SEPIAPTERIN AND TETRAHYDROLACTOYLPTERIN”	10 de noviembre de 2015
D5	US20070049599	“USE OF BH4 FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES”	01 de marzo de 2007

D4¹ divulga un método para producir sepiapterina, lactoilpterina y tetrahidrolactoilpterina, que son compuestos útiles en la industria farmacéutica (Col. 1 Lin 5-10).

D5² divulga el uso de Tetrahidrobiopterina (BH4) o sus derivados para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En una realización preferida, la BH4 o sus derivados se combinan con arginina o sus derivados (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 sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina (...)”* (Radicado No. NC2020/0016582 de 03 de septiembre de 2024).

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 D4 y D5 que representan el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D5
Una sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina:	Una sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina: (Ejemplo 7)	Una sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina: (Párr. 0020-0021)
la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de: tartrato 1:1 o 2:1	la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato 6:1 (Ejemplo 7)	sal de tartrato, relación equimolar (Párr. 0020-0021)

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto sepiapterina clorhidrato (Ejemplo 7)

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049550728/publication/US9181254B2?q=pn%3DUS9181254B2>

² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034530659/publication/US2007049599A1?q=pn%3DUS2007049599A1>

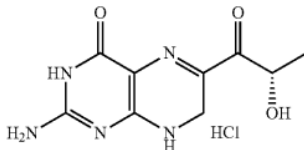




Superintendencia de
Industria y Comercio

Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582



La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D4, consiste en que la sal del compuesto corresponde a un tartrato, en relación 1:1 ó 2:1.

No hay evidencia de que el incluir específicamente que la sal del compuesto corresponde a un tartrato, en relación 1:1 ó 2:1 proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D4, puesto que proporcionar sales farmacéuticas de sepiapterina, ya había sido previsto en dicho documento (Rev. 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D4 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir una sal de tartrato en relación 1:1 ó 2:1, ya está divulgado en D5 que se refiere al compuesto de sepiapterina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos que generalmente se preparan mediante la reacción de una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o mediante la reacción del ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Se pueden mencionar en particular los ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables que se utilizan comúnmente en farmacia. Los adecuados son en particular las sales de adición ácida solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoico)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico. Los ácidos que se emplean en la preparación de sales —dependiendo de si es un ácido mono o polibásico y dependiendo de qué sal se desee— en una relación cuantitativa equimolar o una que difiera de ella (Párr. 0020-0021).

Asimismo, es de conocimiento de la persona versada en la materia (Paulekuhn, G. S. *et al.* Pág. 6666, Col. 2; 6667, tabla 2, fig. 2)³ con respecto a las sales de tartrato, que estas exhibieron una incidencia del 6,7% en 1992-1996, mayor que el promedio del 3,8%; además a lo largo del documento se describe ampliamente que la utilización de sales tartrato en ingredientes farmacéuticos activos se encuentra entre las sales con mayores porcentajes de utilización en la industria; y que propiedades como la solubilidad, la velocidad de disolución, la higroscopicidad, la estabilidad, los perfiles de impurezas y el hábito de los cristales pueden verse influidos por el uso de una variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, Gould, P.L.⁴ describe en la figura 5 un diagrama de flujo para manipular las características de un fármaco por medio de la modificación de la sal, con lo cual se describen resultados conocidos que describen procesos de optimización de los fármacos conocidos. Además, es de conocimiento del

³ Gould, P. L. (1986). Salt selection for basic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 33(1-3), 201–217. doi:10.1016/0378-5173(86)90055-4 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378517386900554>. Consulta realizada 16/04/2024

⁴ Paulekuhn, G. S., Dressman, J. B., & Saal, C. (2007). *Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(26), 6665–6672. doi:10.1021/jm701032y. Recuperado de: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm701032y>. Consulta realizada 16/04/2024.



Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

técnico medio que las sales de ácido aceptables farmacéuticamente incluyen sales de ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos de sales de ácido adecuadas incluyen los clorhidratos, acetatos, citratos, salicilatos, nitratos, fosfatos. Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por aquellos con habilidades en el arte e incluyen, por ejemplo, ácido tartárico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico, entre otros⁵. Por lo tanto, la persona versada en la materia está en capacidad de desarrollar e identificar la sal más favorable, de manera rutinaria, de acuerdo con la propiedad fisicoquímica que se desee mejorar, especialmente teniendo en cuenta que se tiene un número limitado de aniones farmacéuticamente aceptados, sin que esto genere un efecto sorprendente.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una sal de tartrato en relación 1:1 o 2:1 de D5 en el compuesto de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante manifiesta respecto al nivel inventivo que: *“Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, el Examinador asegura que las reivindicaciones 1 a 4 carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos D4 y D5.*

En primer lugar, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en varios aspectos de los documentos del arte previo citados en el Oficio Técnico No. 7339.

De acuerdo con lo anterior, me permito aclarar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado de tal forma que permite definir la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reivindicada haciendo que la materia aquí definida difiera completamente de las enseñanzas de D4 y D5. En este sentido, la reivindicación 1 se ha modificado para ahora recitar:

“1. Una sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de nicotinato 1:0.9 (relación molar de sepiapterina:nicotinato) o una sal de tartrato 1:1 o 2:1 (relación molar de sepiapterina:tartrato).”

En segundo lugar y con referencia al arte previo citado, me permito señalar que D4 supuestamente revela métodos para producir sepiapterina y sales de la misma: “La sepiapterina, la lactoilpterina o la tetrahidrolactoilpterina pueden convertirse en la sal de adición ácida correspondiente. Ejemplos del ácido a añadir incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido acético” (Col. 26, líneas 12 a 16). Sin embargo, D4 no proporciona ninguna guía en cuanto a la producción de sales de nicotinato o tartrato, que corresponden al objeto de la presente solicitud. En este sentido, me permito indicar respetuosamente que la técnica citada no proporciona ninguna motivación para

⁵ Thakuria, R., & Thakur, T. S. (2017). Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science. Comprehensive Supramolecular Chemistry II, 283–309. doi:10.1016/b978-0-12-409547-2.12570-3. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Ranjit-Thakuria/publication/299390503_Crystal_Polymorphism_in_Pharmaceutical_Science/links/59e06e3ea6fdcca9842f951b/Crystal-Polymorphism-in-Pharmaceutical-Science.pdf



Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

que el experto en la materia **modifique** los compuestos de **D4** para obtener la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina referida en la reivindicación 1.”

Esta Oficina reitera que D4 describe claramente la sal de clorhidrato del compuesto sepiapterina (col. 9, Ejemplo 7). Aunque D4 no detalla las sales de tartrato y nicotinato de manera específica, esta sugerencia orienta a una persona versada en la materia a investigar la formación de diferentes sales de la molécula completamente detallada en D4. En particular, D4 describe la posibilidad de que la sepiapterina puede convertirse en la sal de adición con el ácido correspondiente, citando ejemplos específicos como el ácido clorhídrico, entre otros (col. 26, líneas 11 a 15). Aquí se hace hincapié que, uno de los aspectos clave en el desarrollo de formas sólidas es la identificación de las sales farmacéuticamente relevantes. La formación de sales es una estrategia ampliamente reconocida para modificar y optimizar diversas propiedades fisicoquímicas de los compuestos, tales como solubilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, estabilidad, perfiles de impurezas y hábito cristalino, las cuales pueden verse significativamente influenciadas por la elección de contraiones farmacéuticamente aceptables (pág. 6665 - introducción) ⁽⁴⁾. En este contexto, una persona versada en la materia, al disponer de la información disponible en D4, podría con alta probabilidad de éxito identificar las sales de sepiapterina más adecuadas, probando contraiones conocidos y evaluando la estabilidad de las sales formadas. 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 D5 el solicitante manifiesta: “Por otro lado, el examinador establece que **D5** enseña al compuesto de sepiapterina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, **D5** reclama métodos para utilizar tetrahidrobiopterina (BH4), **no sepiapterina**. Además, en **D5** se menciona la sepiapterina sólo en el contexto de una mezcla de diastereómeros, a diferencia de las presentes reivindicaciones, y a diferencia de BH4, en **D5** **no se hace referencia a estereoisómeros de sepiapterina**. Aún más, en **D5**, la presencia de sepiapterina es como parte de una mezcla en una lista de derivados de BH4 (Párr. [0019] - [0020]) y una lista separada de “sales farmacéuticamente aceptables” (Párr. [0021]), lo cual no puede considerarse como una guía para llegar a la invención de la presente solicitud. Asimismo, **D5** **no describe la estabilidad inesperada, ni las propiedades mejoradas como pureza, exposición y/o biodisponibilidad** que se han encontrado en la presente invención tal como se reclama actualmente. Por lo tanto, las enseñanzas de **D5** no proporcionan ninguna sugerencia para modificar los compuestos de **D4** e incluir una sal de tartrato en relación 1:1 ó 2:1, por lo cual, no entendemos **cuál es la motivación** que el experto en la materia tendría para combinar las enseñanzas de **D4** y **D5** y así llegar a la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina de la presente invención tal como lo indica el examinador en el Oficio que se contesta.”

Esta Oficina no está de acuerdo con la argumentación del solicitante en cuanto a la interpretación y relevancia del documento D5. Se aclara que dicho documento divulga derivados de tetrahidrobiopterina (BH4), y dentro de estos, la sepiapterina se menciona explícitamente como un compuesto relevante. En este contexto, el documento también hace énfasis en la formación de sales de sepiapterina, tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos farmacéuticamente aceptables, citando explícitamente el ácido tartárico como uno de los ejemplos (Párr. 0020-0021). Contrario a lo que sugiere el solicitante, la referencia a la sepiapterina y sus sales en D5 no se presenta de manera aislada en una “lista separada”, sino como parte de una descripción integral que aborda la formación de sales de sepiapterina con ácidos farmacéuticos, donde el ácido tartárico se menciona

Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

explícitamente como uno de los posibles ácidos para formar sales de este compuesto. Esta enseñanza en D5 es directamente relevante para la presente invención, ya que proporciona una orientación clara de cómo la sepiapterina puede ser convertida en una sal farmacéuticamente aceptable mediante la interacción con un ácido orgánico, como el ácido tartárico.

Por otro lado, si bien es cierto que D5 no describe propiedades mejoradas específicas como la estabilidad o la biodisponibilidad de las sales de sepiapterina, la referencia en D5 sobre la formación de sales farmacéuticamente aceptables de sepiapterina, proporciona a un experto en la materia la base necesaria para explorar diferentes opciones de sales, incluyendo la sal de tartrato. El objetivo de mejorar propiedades fisicoquímicas como la solubilidad, la estabilidad y la pureza de los compuestos es un principio fundamental en la formulación farmacéutica y es bien conocido en la práctica del desarrollo de fármacos ⁽⁴⁾. Por lo tanto, un experto en la materia, con base en la enseñanza de D5, estaría motivado a explorar la formación de sales de sepiapterina con ácido tartárico, con el fin de mejorar estas propiedades.

En consecuencia, D5 suple la deficiencia de D4 al proporcionar una indicación clara y directa de que la sepiapterina puede convertirse en una sal de adición con un ácido orgánico, como el ácido tartárico. Se insiste que la obtención de sales de una molécula plenamente identificada, utilizando ácidos orgánicos conocidos, no constituye una invención no obvia, dada la alta probabilidad de obtener la sal reivindicada. Por lo tanto, es cuestión de tener la suficiente experticia en el campo para llevar a cabo el desarrollo de una sal de un compuesto ya conocido. En este sentido, el desarrollo de sales de compuestos conocidos, en particular la búsqueda de sales más estables es una práctica común en el campo. Experimentar con distintos contraiones para mejorar la estabilidad y las propiedades fisicoquímicas de un compuesto es un enfoque estándar dentro del desarrollo farmacéutico. La identificación de las sales de un compuesto es, por lo tanto, un paso obvio, carente de mérito inventivo.

En referencia al efecto otorgado por las sales de sepiapterina el solicitante sostiene: “Así las cosas y considerando lo revelado por la presente solicitud, la sepiapterina es propensa a una oxidación rápida cuando se expone al aire (Página 24, línea 30 de la solicitud PCT), y como es conocido por un experto en la materia, la degradación oxidativa de la sepiapterina reduce su eficacia como medicamento. Por lo tanto, **la estabilidad de la sepiapterina es una propiedad importante**, y como se ha demostrado en la presente invención, **las sales de nicotinato y tartrato de la sepiapterina tienen una estabilidad superior e inesperada en relación con otras sales de sepiapterina** (Ver Ejemplo 2, páginas 34-35 de la solicitud PCT). Además, no se podría haber predicho que esta propiedad sorprendente y hasta ahora desconocida sería exhibida por las sales de nicotinato o tartrato; y como es evidente, ninguno de los documentos **D4 o D5** proporciona una guía sobre cómo mejorar la estabilidad de la sepiapterina, y tampoco sugieren que estas formas de sal tendrían algún efecto beneficioso en absoluto.

Adicionalmente, la presente solicitud describe **la estabilidad mejorada de las sales de nicotinato y tartrato de sepiapterina** como se observa en el Ejemplo 2, Páginas 34 – 35 de la solicitud PCT: “Sorprendentemente, de todas las sales y/o cocristales ensayados, la sal y/o cocrystal de fosfato, **la sal y/o cocrystal de tartrato y la sal y/o cocrystal de nicotinato fueron notablemente más estables que los otros**. **Ninguna de las sales y/o cocristales de fosfato, tartrato o nicotinato experimentó un cambio de forma durante la prueba de estabilidad**, y cada uno de ellos retuvo una pureza superior al 97 % durante las dos semanas del estudio. De hecho, **tanto el tartrato como el nicotinato retuvieron una pureza superior al 99 %**.” (subrayado y negrilla fuera de texto). Este efecto sorprendente

Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

*e inesperado obtenido con las sales de nicotinato y tartrato no podría haberse previsto a partir de las referencias citadas **D4 y D5**, y demuestra evidencia objetiva del nivel inventivo de la presente solicitud. Como prueba adicional, me permito llamar la atención del examinador para consultar la Tabla 16 de la presente solicitud, la cual se reproduce parcialmente a continuación:*

Sal	Punto de tiempo	Condición	Cambio de forma	Pureza vs. Inicial (%)
L-Tartrato	2 semanas	40 °C/75 % HR	No	99,3
Nicotinato	2 semanas	40 °C/75 % HR	No	100,3
Sulfato	2 semanas	40 °C/75 % HR	No	90,6
HCl	2 semanas	40 °C/75 % HR	No	89,6

De la tabla anterior, se puede observar que los datos demuestran que las sales de nicotinato o tartrato no experimentaron un cambio de forma y tenían una pureza superior al 99 % en relación con la pureza de la muestra inicial después de almacenarse durante dos semanas a temperatura y humedad elevadas. Por el contrario, después de dos semanas, la pureza de la sal de sulfato y la sal de clorhidrato disminuyó al 90,6 % y al 89,6 % en relación con la pureza de la muestra inicial, respectivamente. Por lo tanto, me permito señalar que el Solicitante ha descubierto formas de sal específicas de sepiapterina que son sorprendentemente más estables que las sales alternativas.”

El solicitante presenta un breve resumen de los resultados de estabilidad obtenidos durante dos semanas de cuatro sales específicas de sepiapterina: L-tartrato, nicotinato, sulfato y HCl. En primer lugar, se destaca que el tiempo de evaluación de dos semanas es relativamente corto para evaluar la estabilidad de un compuesto farmacéutico. Sin embargo, aceptando los resultados presentados, se observa que las sales de tartrato y nicotinato mantienen su pureza bajo condiciones de 40°C y 75% de humedad relativa (HR) durante dos semanas, alcanzando un porcentaje de pureza de 99,3% y 100,3%, respectivamente. En contraste, las sales de sulfato y clorhidrato muestran una pureza inferior, con valores de 90,6% y 89,6% después del mismo período.

Es importante señalar, sin restar importancia a los resultados presentados por el solicitante, que otras sales evaluadas bajo las mismas condiciones de estabilidad muestran un comportamiento igualmente positivo en cuanto a la pureza, como las sales de glicolato y fumarato, que también retienen una pureza superior al 99% después de dos semanas a las mismas condiciones (40°C y 75% HR): Glicolato: 99,3% y Fumarato: 99,5% (pág. 69 a 74, tabla 16, de la descripción). Por lo tanto, aunque el solicitante resalta la estabilidad de las sales de nicotinato y tartrato de sepiapterina como una propiedad sorprendente e inesperada, los resultados obtenidos muestran que otras sales, como las de glicolato y fumarato, también presentan una estabilidad comparativa en cuanto a la pureza. Esto sugiere que el resultado obtenido con las sales de tartrato y nicotinato no es necesariamente inesperado ni sorprendente, sino que simplemente refleja la exploración de diferentes sales dentro del proceso de desarrollo farmacéutico.

Adicionalmente, se señala que, aunque las sales como clorhidrato y sulfato no mantienen su pureza a lo largo del tiempo, esto indica que, por ejemplo, la sal de clorhidrato divulgada explícitamente en D4 presenta problemas de estabilidad. Esta observación refleja el problema técnico de la solicitud, lo que implica que la estabilidad de estas sales puede



Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

mejorarse mediante la selección de contraiones adecuados. Así, en el desarrollo del estado sólido de la sepiapterina, el solicitante identificó que las sales más estables eran las de tartrato y nicotinato, pero esta identificación no constituye un avance no obvio. En otras palabras, el solicitante no sintetizó específicamente las sales de tartrato o nicotinato de sepiapterina, sino que identificó que estas sales son las más estables en comparación con otras. Este proceso de identificación de sales más estables es una actividad técnica que puede considerarse “rutinaria” dentro del proceso de desarrollo farmacéutico.

Por lo tanto, la actividad de identificar las sales más estables no constituye un paso inventivo. La obtención de sales de un compuesto conocido, como la sepiapterina, mediante la utilización de ácidos orgánicos comunes (como el ácido tartárico o el nicotínico) es un proceso obvio, ya que es una práctica estándar en la formulación farmacéutica. Este proceso tiene como objetivo mejorar propiedades fisicoquímicas como la estabilidad y la solubilidad de los compuestos. En este desafío de encontrar la sal más estable, el solicitante logró identificarla; sin embargo, esto no implica una actividad inventiva. En consecuencia, 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 prosigue la argumentación y expone que: “De acuerdo con lo anterior, y contrario a lo establecido por el Examinador cuando indica que *“No hay evidencia de que el incluir específicamente que la sal del compuesto corresponde a un tartrato, en relación 1:1 ó 2:1 proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D4, puesto que proporcionar sales farmacéuticas de sepiapterina, ya había sido previsto en dicho documento (Rev. 1)”*, queda demostrado que las sales reivindicadas **sí presentan un efecto técnico nuevo e inesperado** que no se había divulgado ni se podía haber previsto a partir de las referencias citadas **D4 y D5**. Por lo tanto, el problema técnico resuelto por las formas de sal reivindicadas no es simplemente la obtención de un compuesto alternativo, sino más bien **la obtención de nuevas formas de sal que son estables durante períodos de tiempo prolongados**. De hecho, la sal de clorhidrato que el examinador considera en **D4** como la técnica anterior más cercana era notablemente menos estable en los ensayos descritos anteriormente que las sales de nicotinato y tartrato. Por lo cual, me permito asegurar que no existe ninguna enseñanza o sugerencia en **D4 y D5** que indiquen que las sales de nicotinato y tartrato de sepiapterina **habrían mejorado la estabilidad** en relación con las sales de sepiapterina alternativas, por ejemplo, la sal de sulfato o la sal de clorhidrato. En vista de lo anterior, si un experto en la técnica considerara modificar los compuestos de **D4** en vista de **D5**, **no habría tenido motivos para seleccionar una sal de tartrato en relación 1:1 ó 2:1** tal como se requiere en la presente invención y, por lo tanto, **el experto en la materia no habría llegado a la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reclamada en la reivindicación 1 a partir de las enseñanzas de D4 combinadas con D5**.

Ahora bien, considerando lo indicado en el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina que establece que “Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. **El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias**

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

entre la solicitud y dicho estado de la técnica” (subrayado y negrilla fuera de texto), me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que como se demostró previamente, las **características esenciales diferenciadoras** de la presente invención se encuentran **ausentes** tanto en **D4** como en **D5** y por tanto, el examinador no pudo demostrar con argumentos válidos, por qué un experto en la técnica habría llegado a la invención reivindicada de forma obvia basándose en las enseñanzas de **D4 y D5**.

Así las cosas, es claro que el examinador basó su análisis solo en la comparación de las diferencias de la presente solicitud con el documento **D4** y la búsqueda de otro documento que “**curara**” dichas diferencias. Específicamente, el examinador buscó en cualquier parte del arte previo compuestos “similares” con la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina de la invención y tratar de armar una sal equivalente a la reclamada, y en esta búsqueda encontró el documento **D5** que simplemente divulga la presencia de sepiapterina como parte de una mezcla en una lista de derivados de BH4 y una lista separada de “sales farmacéuticamente aceptables”, pero no suministra ninguna motivación que hubiese llevado a combinar sus enseñanzas con el documento **D4** para llegar a la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, es evidente que las enseñanzas de **D5** no curan las deficiencias de **D4** para llegar de forma obvia a la invención como se reivindica actualmente, ya que los compuestos tanto de **D4** como **D5** corresponden a compuestos **completamente diferentes** a la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reivindicada en la presente invención. Por lo tanto, no entendemos **cómo** un experto en la materia se vería motivado, considerando los argumentos del examinador, por las enseñanzas de **D4** o **D5**, tomados solos o en combinación, debido a que dichos documentos no divulgan las características esenciales de la presente invención y mucho menos las propiedades físicas ventajosas asociadas con la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reivindicada en la presente solicitud.”

Esta Oficina informa que el análisis de nivel inventivo sigue el método problema-solución, tal como se expuso en el Oficio No. 7339 de 17 de abril de 2024 y en la presente resolución. En la primera etapa, se determinó que el estado de la técnica más cercano es D4, el cual divulga la sal clorhidrato del compuesto sepiapterina (col. 29, ejemplo 7). Este documento también la posibilidad de que la sepiapterina puede convertirse en la sal de adición con el ácido correspondiente, citando ejemplos específicos como el ácido clorhídrico, entre otros (col. 26, líneas 11 a 15).

En la segunda etapa, se identificó la diferencia entre la solicitud y el estado de la técnica más cercano, que consiste en que la sal del compuesto corresponde a un tartrato, en relación 1:1 o 2:1. La tercera etapa consistió en evaluar el efecto técnico causado por esta diferencia y se determinó que el efecto es la obtención de un compuesto con una mayor estabilidad química después de una y dos semanas a 25 °C y 60 % HR y 40 °C y 75 % HR en comparación con la sal clorhidrato.

Entonces, en la cuarta etapa de deducción del problema técnico objetivo se formuló así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D4 con el fin de proporcionar un compuesto más estable?

Finalmente, se evaluó si dicha modificación hubiese sido obvia para una persona medianamente versada en la materia. En este análisis, se encontró que el estado de la técnica incluye un segundo documento, D5, que enseña la formación de sales de sepiapterina, tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos farmacéuticamente aceptables, citando explícitamente el ácido tartárico como uno de los ejemplos (Párr. 0020-0021). Además, se consideró que es de amplio conocimiento que la utilización de sales tartrato en ingredientes farmacéuticos activos se encuentra entre las sales con



Ref. Expediente N° NC2020/0016582

mayores porcentajes de utilización en la industria; y que propiedades como la solubilidad, la velocidad de disolución, la higroscopicidad, la estabilidad, los perfiles de impurezas y el hábito de los cristales pueden verse influidos por el uso de una variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables ⁽³⁾ ⁽⁴⁾. Por lo tanto, el efecto mencionado no es un resultado sorprendente o algo que la persona versada en la materia no pudiera anticipar. Dado esto, se concluyó que una persona versada en la materia estaría motivada a incluir una sal de tartrato en relación 1:1 o 2:1 de D5 en el compuesto de D4 para llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo tanto, se considera que la invención reivindicada es obvia. Así, al contrario de lo que afirma el solicitante, no se realizó una comparación de elementos entre el estado de la técnica y la solicitud, sino que se demostró la falta de nivel inventivo mediante un método estructurado y basado en las enseñanzas del estado de la técnica.

Respecto a los documento del estado del arte el solicitante afirma que: *“En tercer lugar, me permito señalar que el examinador tratando de justificar su estudio de nivel inventivo realizado de forma errónea y sin ningún fundamento ni argumento válido para rechazar la presente invención, cita los siguientes documentos como pie de página: “Gould, P. L. (1986). Salt selection for basic drugs. International Journal of Pharmaceutics, 33(1-3), 201–217. doi:10.1016/0378-5173(86)900554 Pharmaceutical Science. Comprehensive Supramolecular Chemistry II, 283–309. doi:10.1016/b978-0-12-409547-2.12570-3” y “Paulekuhn, G. S., Dressman, J. B., & Saal, C. (2007). Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378517386900554>”; “Thakuria, R., & Thakur, T. S. (2017). Crystal Polymorphism in Journal of Medicinal Chemistry, 50(26), 6665–6672. doi:10.1021/jm701032y ”, solamente con el fin de tratar de “**curar**” las deficiencias de **D4 y D5** y justificar su análisis simplista para indicar que “es de conocimiento del técnico medio que las sales de ácido aceptables farmacéuticamente incluyen sales de ácido inorgánico u orgánico” y “Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por aquellos con habilidades en el arte e incluyen, por ejemplo, ácido tartárico, ácido nicotínico o ácido <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm701032y>isonicotínico, entre otros”, es así como al analizar los documentos citados encontramos que ninguna de estas referencias sugieren o enseñan que la estabilidad de la sepiapterina mejoraría con estas formas de sal como se reivindica en la presente invención y tampoco se deduce **cómo** habrían podido combinarse con **D4 y D5** para llegar a la invención reivindicada.*

*De esta forma, me permito nuevamente señalar que la sola similitud entre los compuestos del arte previo y la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reclamada (si es que la hay) es **insuficiente** para determinar o concluir una supuesta falta de nivel inventivo y consideramos entonces que en un juicioso análisis de nivel inventivo **debió haber alguna razón o motivación** que hubiese llevado a un experto en la técnica a **modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención reivindicada de forma obvia**. Nuevamente, hacemos énfasis en que el examinador no ha proporcionado ninguna evidencia o razón válida para concluir que “la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una sal de tartrato en relación 1:1 ó 2:1 de D5 en el compuesto de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 1.” y realizar las modificaciones necesarias a los compuestos de la técnica anterior para llegar de forma obvia a la presente invención.*

*Así las cosas, es más que evidente que el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “posible de alcanzar”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de **D4 y D5**, la persona*



Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

medianamente versada en la materia no obtendría la materia modificada y aquí reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste y que se han discutido anteriormente.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.”

Las citas de los documentos Gould, P. L. (1986), Paulekuhn, G. S. et al. (2007), y Thakuria, R. & Thakur, T. S. (2017) son relevantes para establecer una comprensión general de las sales farmacéuticamente aceptables y su uso en la mejora de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos activos, en particular en términos de solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad. Estos documentos, en conjunto, proporcionan un entendimiento claro de las prácticas comunes en el campo, tales como la formación de sales con ácidos orgánicos e inorgánicos con ingredientes activos, con el objetivo de mejorar sus propiedades. Aunque ninguno de estos documentos enseña explícitamente la combinación de sepiapterina con sales de ácidos orgánicos para la mejora de sus propiedades, las enseñanzas generales sobre la formación de sales son relevantes para el análisis del nivel inventivo de la invención reclamada.

En concordancia con la argumentación presentada, la invención actual describe la identificación y obtención de una sal de tartrato 1:1 o 2:1 de sepiapterina, así como una sal de nicotinato 1:0.9, que se presentan de manera estable. Sin embargo, la identificación de estas sales no involucra actividad inventiva, y es precisamente porque se sabía de antemano, antes de la fecha de solicitud de la patente, que la sepiapterina se podía obtener como una sal con la adición de un ácido orgánico (D4: col. 26, líneas 11 a 15 y D5: Párr. 0020-0021), y que era necesario buscar la sal más adecuada para adaptarla a su forma farmacéutica activa. En este contexto, no es posible concluir que la identificación de una sal de sepiapterina implique actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada previamente y que la capacidad de formar diferentes sales es una propiedad intrínseca de dicho compuesto. Además, el efecto observado en la mejora de la estabilidad las sales de tartrato y nicotinato de sepiapterina no constituye un avance técnico sorprendente, ni algo que una persona versada en la materia no lo hubiese anticipado, ni tampoco constituye un salto cualitativo en la técnica.

Se reitera que, D4 es sumamente claro en indicar una sal de clorhidrato de sepiapterina. Asimismo, la obtención de sus diferentes sales se considera una modificación “rutinaria” que una persona versada en la materia estaría naturalmente motivada a llevar a cabo, especialmente si se considera que el problema técnico que se busca resolver es la mejora de la estabilidad de la sustancia. En este contexto, el documento D5 complementa esta información al describir la formación de sales de sepiapterina con ácidos farmacéuticos aceptables, mencionando explícitamente el ácido tartárico como uno de los ejemplos. Por lo tanto, se sostiene que obtener una sal específica de un compuesto completamente conocido en el estado del arte es una elección evidente, especialmente cuando la técnica previa sugiere la obtención de sales más estables. Por consiguiente, la invención carece de nivel inventivo.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2020/0016582 de 04 de septiembre de 2024, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “SALES DE NICOTINATO O TARTRATO DE SEPIAPTERINA”.

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

Resolución N° 80891

Ref. Expediente N° NC2020/0016582

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:

“SALES DE NICOTINATO O TARTRATO DE SEPIAPTERINA”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a PTC THERAPEUTICS MP, INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 19 de diciembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.12.19
17:02:35 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.